

UNTERSUCHUNGEN ZU VERÄNDERUNGEN DER SERUM-EIWEISS-FRAKTIONEN

BEI KRANKEN KINDERN AN DER NORDSEE

vorgelegt von

EKKEHARD WEYMAR

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0025

Aus dem Kinderkrankenhaus Seehospiz "Kaiserin Friedrich", Norderney
(Chefarzt: Prof. Dr. W. Menger)

UNTERSUCHUNGEN ZU VERÄNDERUNGEN DER SERUM-EIWEISS-FRAKTIONEN

BEI KRANKEN KINDERN AN DER NORDSEE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

EKKEHARD WEYMAR

aus Wiesbaden

Mainz 1972

Dekan: Professor Dr.med. Dr.med.dent. W.Ketterl

Referent: Professor Dr.med. W.Menger

Korreferent: Professor Dr.med. U. Köttgen

Tag der mündlichen

Prüfung: 18.4.1972



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.) EINFÜHRUNG	Seite	1
II.) LITERATUR	Seite	2
III.) MATERIAL und UNTERSUCHUNGSVORGANG	Seite	12
IV.) EIGENE ERGEBNISSE	Seite	18
V.) DISKUSSION	Seite	33
A: Der jahreszeitliche Einfluß auf Veränderungen der Serum-Eiweißfraktionen. Seite 34		
B: Abweichungen der Serumproteinfraktionen während der Untersuchungszeit von 24 Tagen. Seite 34		
C: Vergleich der Serumproteinfraktionen der vier Diagnosegruppen. Seite 36		
VI.) ZUSAMMENFASSUNG	Seite	36
VII.) LITERATURVERZEICHNIS	Seite	38

I. EINFÜHRUNG:

Es ist heute allgemein bekannt, daß das Reizklima der Nordsee einen wesentlichen Faktor bei der Therapie von Luftwegs- und Hauterkrankungen darstellt (GOETERS, MENDER, NITSCH). Durch Einwirkungen auf die Körperoberfläche wirken die Klimareize sekundär auf den Stoffwechsel und damit auch auf die Hormonregulationen (GOETERS, HAENSCH, SCHULTZE); durch die Hormone wiederum wird der Eiweißstoffwechsel beeinflusst.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, wie weit das Nordseeklima seinen Einfluß auf Schwankungen der Serum-Eiweiß-Fractionen ausübt.

II. LITERATUR:

Im menschlichen Serum befindet sich eine große Anzahl von verschiedenen Eiweißen, denen unterschiedliche Aufgaben zugeschrieben werden. Zur Trennung dieser Proteine bedarf es einer elektro-chemischen Methode, die man als Elektrophorese bezeichnet. Die von TILLESius 1937 angewandte Elektrophoresetechnik gestattete erstmalig den Nachweis der Gesamtfaktionen. In der modernen Serologie ist man inzwischen auf Grund der entwickelten Immunelektrophorese sowie der Ultrazentrifugation so weit, daß eine Aufspaltung der einzelnen Fraktionen möglich ist (SPIESS).

Im Folgenden betrachten wir aber nur die Albumine und Globuline. Die Synthese der Albumine, der α_1 -, α_2 - und beta-Globuline findet ausschliesslich in der Leber (BÜCHNER), die der gamma-Globuline dagegen in den Plasmazellen des Knochenmarks und den Keimzentren des lymphatischen Gewebes statt (BÜCHNER, WATZKA, HARTUNG). Die Albumine werden auch in der Leber gespeichert, während die Globuline in Zellsystemen wie Plasma- und Retikulumzellen, Lymphozyten und Makrophagen gespeichert und von diesen bei Bedarf freigesetzt werden (STURM, ZAUMSEIL). Die normalen Konzentrationen der verschiedenen Serumproteine im Blut werden von ASSMANN, HENNING, DE RUDDER, WUHRMANN und MÄRKI u.a. wie folgt angegeben:

TABELLE 1

Die Serumeiweiße des menschlichen Blutes

Albumin	52,2 - 67,0 %	3,70 - 4,80 g%
alpha ₁ -Glob.	2,4 - 11,6%	0,38 - 0,52 g%
alpha ₂ -Glob.	0,6 - 13,6%	0,48 - 0,74 g%
beta- Glob.	7,1 - 14,7%	0,69 - 0,99 g%
gamma- Glob.	9,0 - 13,0%	0,76 - 1,24 g%

Kleine Abweichungen der Normalwerte bei verschiedenen Autoren beruhen wohl auf unterschiedlichen Bestimmungsmethoden.

Außer ihrer therapeutischen und kolloidosmotischen Bedeutung haben die Serumproteine Puffereigenschaften, Vehikel- und Transportfunktionen (KARLSON). Sie transportieren Lipide, verschiedene Fermente wie Cholinesterase, Phosphatase, Bilirubin, Gallensäuren, Calcium, Adenosin, Vitamine u.s.w. Die große Bedeutung der gamma- Globuline liegt in ihrer immunologischen Wirkung als Antikörper (REIN - SCHNEIDER, STURM).

Der Serum -eiweißspiegel kann durch verschiedene Faktoren mehr oder weniger beeinflusst werden, die im Anschluß kurz abgehandelt werden.

1.) ALTER

2.) ERNÄHRUNG - STOFFWECHSEL

3.) JAHRESZEIT

4.) HORMONE (und CORTICOSTEROIDTHERAPIE)

5.) STRAHLUNG

6.) KRANKHEITEN

7.) BALNEOTHERAPIE - THALASSOTHERAPIE

8.) KLIMA

ad 1) ALTER:

Nach KIEHOLZ sind Unterschiede in den verschiedenen Serum- Eiweiß- Fraktionen bedingt durch das Alter von der Vollendung des ersten bis zur Vollendung des 65. Lebensjahres nicht festzustellen. Lediglich bei Neugeborenen und Personen über 65 Jahren sind Normabweichungen vorhanden. So zeigen z.B. Neugeborene einen höheren rel % - Gehalt an gamma- Globulinen als Personen zwischen 1 und 65 Jahren. Ebenso ist ein Unterschied im Gehalt an Gesamteiweiß durch KIEHOLZ bewiesen. Er gibt folgende Werte in g% an:

TABELLE 2

Eiweißänderungen in Abhängigkeit vom Alter

ALTER	Gesamteiweiß
Neugeborenes	5 - 6 g%
1 - 65 Jahre	6 - 8 g%
über 65 Jahre	4 - 5 g%

ad 2) ERNÄHRUNG und STOFFWECHSEL:

Das Körpereiweiß unterliegt einem ständigen Ab- und Aufbau, die sich bei genügender Eiweißzufuhr das Gleichgewicht halten. Es kommt zu einer "negativen Stickstoffbilanz", wenn die orale oder parenterale Stickstoffzufuhr zu gering ist im Vergleich zum Verlust durch Urin und Faeces. Bei langdauernder negativer Stickstoffbilanz kommt es zu einer Verminderung des Körpereiwießes. Es sinkt aber zuerst der Eiweißgehalt der Skelettmuskulatur und der parenchymatösen Organe. Dadurch wird der Serumproteinspiegel so lange wie möglich konstant gehalten.

Vor hundert Jahren etwa entdeckte BENEKE, der sich mit Stoffwechselproblemen an der See befaßte, daß durch verschiedene Faktoren des Seeklimas der Stoffwechsel gesteigert wird. Der Eiweißstoffwechsel, wie überhaupt der gesamte Grundumsatz, erfährt durch See-, Sonnen- und Luftbäder nach Untersuchungen von HAECKERLIN und anderen eine deutliche, aber individuell nicht einheitliche Zunahme (MENDER, GOETERS). Am stärksten war die Zunahme bei schwächlichen Kindern. Es wurde also gerade bei anfälligen Kindern mit niedrigem gamma-Globulinspiegel ein Anstieg des Proteinstoffwechsels und damit auch der Serumproteine beobachtet.

ad 3) JAHRESZEIT:

Da die Reizstärke in den verschiedenen Jahreszeiten wechselt, im Sommer schwache, im Herbst und Frühjahr stärkere und im Winter die stärksten Reize (MENDER), so ändern sich auch Stoffwechsel und Hormongleichgewichte, welche wiederum auf die Serumproteine Einfluß nehmen (GOETERS, HAENSCH, FÜRSCHEL).

ad 4) HORMONE:

Man war anfänglich der Meinung, ACTH steigere die Antikörperbildung. Inzwischen ist man zu gegenteiliger Überzeugung gelangt, denn nach ACTH- und Cortisongaben stellte man ein Absinken des Antikörpertiters fest (BÜCHNER). Es hat sich seither ergeben, daß ein spezifischer Einfluß der Nebennieren-Hormone auf die Bildung der gamma-Globuline nicht erfolgt, und daß ihre Unterdrückung einem unspezifischen, mehr pharmakologischen Effekt hoher Hormondosen zukommt (WESTHAL).

Nach SCHULTZE gibt es einige Autoren, die gezeigt haben, daß es nach hohen Dosen von z.B. Cortison zu einer Unterdrückung der Plasmaproteinsynthese kommt. Hieran knüpfen auch die Untersuchungen von SCHULTZE selbst, der sagt, daß es durch den unspezifischen Klimareiz zu einer ACTH-Ausschüttung des Hypophysen-Vorderlappens kommt.

Das adrenocorticotrope Hormon stimuliert die Nebennierenrinde und schüttet somit vermehrt glucotropones Hormon aus. Es ist dann während des Hormonanstiegs in der ersten Kurzeit, der dem Eosinophilensturz entspricht, ein Verlust an gamma-Globulin festzustellen (SCHULTZE), der mit einer erhöhten 17-Ketosteroidausscheidung einhergeht (DÖLP). Bekanntlich wird ja der Proteinstoffwechsel von den Corticosteroiden erheblich beeinflusst. Es resultieren eine Steigerung der Proteolyse, eine vermehrte Glukoneogenie aus Eiweiß und Eiweißverluste (KARLSON, OBERDISSE). Insbesondere kommt dem Cortison eine derartige katabole Wirkung auf den Proteinstoffwechsel zu (HAENSCH). Nach SCHULTZE kann auch das sichtbare Licht über die Sehbahn und die Hypophyse einen Reiz auf die innere Sekretion und damit auf den Proteinstoffwechsel über die Nebennierenrinde ausüben. Ein wichtiger Effekt heilklimatischer Kuren an der See scheint nach PFEIFFER und PÜRSCHEL in einer Stimulierung des gesamten Zwischenhirn- Hypophysen- Nebennierenrindensystems zu liegen.

ad 5) STRAHLUNG:

Durch gut dosierte Heliotherapie kann das Hautorgan in einen Zustand höchster funktionstüchtigkeit gebracht werden. Das bedeutet die Schaffung eines Depots von verschiedenartigen, biologisch sehr wirksamen Stoffen, die im Dienste der Infektabwehr, des Hormon- und Fermenthaushaltes stehen und die im Bedarfsfall mobilisiert werden können (PFLEIDERER).

Von Bedeutung ist hierbei auch die Aktivierung der Abderhaldenschen Abwehrfermente durch UV-Bestrahlung (SCHULTZE, MENGER), die bei der Beurteilung der Abwehrlage des Körpers eine Rolle spielen. Die Beschreibung einer direkten Wirkung von Strahlen auf die Serumproteine ist in der Literatur nicht bekannt.

ad 6) KRANKHEITEN:

Nach MÄRKI und WUHRMANN werden die Dysproteinämien in drei große Gruppen eingeteilt (MÜLLER):

- a) Reaktive Dysproteinämie
- b) Defekt - Dysproteinämie
- c) Eiweißstoffwechselstörungen.

ad a) Sie werden hervorgerufen durch akute oder chronische Entzündungen sowie maligne Tumoren, aber ohne Lebermetastasierung.

ad b, Das Plasmozytom (BÜCHNER) und das nephrotische Syndrom sind für diese Dysproteinämie ursächlich.

ad c) Zu Eiweißstoffwechselstörungen führen Leberzirrhose, Hepatitis epidemica und maligne Tumoren mit Lebermetastasierung.

Genauer gesagt begleitet die Vermehrung der α_1 -Globuline die α_2 -Globulinzunahme bei akut - entzündlichen und nekrotischen Prozessen. Eine beta-Globulinvermehrung begleitet die α_2 -Globulinzunahme bei entzündlichen, die gamma-Globulinzunahme bei hepatischen Affektionen (MÄRKI und WUHRMANN). Der Albuminspiegel nimmt

proportional zur Vermehrung der Globuline ab. Dies entspricht dem biologischen Grundgesetz der einfachinversen Regulierung des Albumin-Globulin-Verhaltens nach WUHRMANN und WUNDERLY.

ZIMMERMANN beschreibt einen Zusammenhang zwischen Infektionsresistenz und 17-Ketosteroidausscheidung. Während einer Infektionskrankheit sind die 17-Ketosteroide vermindert (ZIMMERMANN, LEUBNER, ABERHALDEN), eine ansteigende Tendenz spricht für eine gute, eine abfallende für eine schlechte Prognose. Wie bereits oben erwähnt, bewirkt ein Anstieg der Nebennierenrinden-Hormone einen gamma-Globulinabfall. Während des Hormonanstiegs kommt es zu einer erhöhten 17-Ketosteroidausscheidung, welche ja Abbauprodukte der Nebennierenrinden-Steroide sind. Eine erhöhte 17-Ketosteroid-Ausscheidung bedeutet also gleichzeitig eine gamma-Globulinabnahme. Die während einer Infektionskrankheit verminderte 17-Ketosteroid-Ausscheidung spricht also für eine gamma-Globulinvermehrung. Hieraus erhellt, weshalb eine ansteigende Tendenz der 17-Ketosteroid-Ausscheidung für eine gute Prognose spricht.

ad 7) BALNEOTHERAPIE-THALASSOTHERAPIE:

PFLIEDERER sagt, der wesentliche Vorteil der Thalassotherapie besteht nicht nur in der Erzielung einer Beschwerdefreiheit, sondern auch in einer allgemeinen Kräftigung und Anregung der körpereigenen, besonders der Krankheitsabwehr dienenden Vorgänge und Regulationen. Es kommt also zu einer

Aktivierung der körpereigenen Abwehr. PFEIFFER beschreibt Besserungen von chronischen Entzündungen unter einer Thalassotherapie, was sowohl auf einer besseren Abwehrlage als auch durch die Staub-, Allergen- und Keimfreiheit der Luft (GÖETTERS, MIELKE) beruht. AMELUNG findet nach einer Schlammadekur eine erhöhte Ausschüttung von Immunstoffen wie z.B. Agglutininen und Bakteriotropinen, was als Zeichen einer Entzündungsabwehr aufzufassen ist.

ad 8) KLIMA:

Zunächst sei zur näheren Erläuterung der Begriff "Klima" kurz erklärt:

Unter Klima versteht man die Witterungsverhältnisse einer bestimmten Gegend in ihrem durchschnittlichen Jahreszeitlichen Verlauf. Es handelt sich also um den mittleren Zustand der Atmosphäre in einer bestimmten geographischen Breite (Klimazone; Klimagürtel) während eines bestimmten Zeitausschnittes. Die wichtigsten Klimaelemente oder Klimafaktoren, die mit den Wetterfaktoren identisch sind, seien hier kurz erwähnt. Es sind dies: Sonnenstrahlung, Temperatur, Wasserdampfgehalt der Luft und Niederschlag, Luftdruck, Windrichtung und -Geschwindigkeit.

Im Zusammenhang mit den Serumproteinuntersuchungen dieser Arbeit interessiert nur das Seeklima, das sich durch Allergen-, Staub- und Keimarmut der Luft, durch starke Luftbewegung, durch ausgeglichene Temperaturen, durch intensivere

Strahlung und durch maritimes Aerosol in der Luft auszeichnet. Hier muß noch die Besonderheit des nord-deutschen Küstenklimas erwähnt werden, die in einer charakteristischen Westdrift, hervorgerufen durch atlantische Tiefdruckgebiete, besteht, welche über Nordeuropa hinwegziehen. Dadurch kommt es zu einer Westströmung, die frische Meeresluft bringt (MENGER).

SCHULTZE hat beschrieben, daß der Klimawechsel an sich beim Kinde einen unspezifischen Reiz, eine Umstimmung auslöst, die sich im hormonellen System wie auch im vegetativen Nervensystem äußert. Durch den unspezifischen Reiz des Klimawechsels ist eine ACTH-Ausschüttung anzunehmen (PÜRSCHEL) mit abhängiger Nebennierenrindentätigkeit. Während des Hormonanstiegs hat SCHULTZE dann einen Verlust an gamma-Globulin beobachtet. Dieser Vorgang hängt auch wohl mit der sog. Kurreaktion zusammen, nach der in der Zeit von der Mitte der 2. Woche bis zum Ende der 3. Woche durch Verminderung der Widerstandsfähigkeit und Aktivierung entzündlicher Prozesse die Infektionsanfälligkeit erhöht ist (MENGER, LÖHR).

Das Problem meiner Arbeit besteht nun darin, festzustellen, ob während eines Kuraufenthaltes an der Nordsee sich die prozentualen Anteile der einzelnen Fraktionen der Serumeiweißkörper wesentlich voneinander unterscheiden und wenn dies der Fall ist, bei welcher der Fraktionen die größten Abweichungen auftreten.

T A B E L L E 3

Einteilung der untersuchten Kinder nach Geschlecht,
Alter und Krankheit:

	HERBST					FRÜHJAHR						
ALTER	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	Su ₁	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	Su ₂	gesamt	Su=Su ₁ +S ₂
3 - 6 Jahre	5	1	1	1	8	5	1	2	3	11	19	
7 - 9 Jahre	0	2	3	0	5	4	1	4	2	11	16	
10 -13 Jahre	1	2	2	0	5	2	2	1	1	6	11	
SUMME weiblich	6	5	6	1	18	11	4	7	6	28	46	
3 - 6 Jahre	8	1	3	1	13	7	3	3	2	15	28	
7 - 9 Jahre	2	3	2	2	9	1	2	5	1	9	18	
10 -13 Jahre	2	1	2	0	5	2	1	3	1	7	12	
SUMME männlich	12	5	7	3	27	10	6	11	4	31	58	
SUMME weiblich und männlich	18	10	13	4	45	21	10	18	10	59	104	

D₁ = Asthma bronchiale

D₂ = Neurodermitis

D₃ = Asthma bronchiale und Neurodermitis

D₄ = chronische Bronchitis

Su₁ = Summe der im Herbst untersuchten Kinder

Su₂ = Summe der im Frühjahr untersuchten Kinder

III. MATERIAL und UNTERSUCHUNGSMETHODEN:

Insgesamt hatte ich 104 Kinder, Mädchen und Jungen, im Alter von 3 bis 13 Jahren, zu untersuchen. Davon standen mir 45 Kinder vom 14.9. bis 9.10.1968 und 59 Kinder vom 15.2. bis 24.3.1969 zur Verfügung. Die Untersuchungen verteilten sich also auf zwei verschiedene Jahreszeiten, auf Herbst und Frühjahr. Unter der Herbstgruppe befanden sich laut Einweisungsdiagnose 18 an Asthma und 10 an Neurodermitis erkrankte Kinder, 13 Kinder mit Asthma und Neurodermitis in Kombination und 4 Kinder mit chronischer Bronchitis. Die Frühjahrsgruppe setzte sich wie folgt zusammen: 21 Asthmakranke, 10 Neurodermitiskranke, 10 Kinder mit Asthma und Neurodermitis und 10 an chronischer Bronchitis erkrankte Kinder. (Tab. 3.) Die 104 Kinder wurden also in zwei Jahreszeitliche Gruppen und diese wiederum in je 4 Diagnosegruppen aufgeteilt. Der Einfachheit halber wurden diese Diagnosegruppen mit D_1 bis D_4 bezeichnet, wobei D_1 = Asthma, D_2 = Neurodermitis, D_3 = Kombination von D_1 und D_2 , D_4 = chronische Bronchitis bedeutet.

Die Einweisungsdiagnose erwies sich während der Untersuchungen als bestätigt. Ein Kind mit der Einweisungsdiagnose einer cystischen Pankreasfibrose und ein anderes mit Verdacht auf Reaktivierung einer Lymphknotentuberkulose schloß ich von den Untersuchungen aus, da mir ein späterer Vergleich dieser beiden gesonderten Fälle mit einer Vielzahl

von anderen Fällen nicht als sinnvoll erschien.

Den Kindern wurde - sowohl im Herbst 1968 als auch im Frühjahr 1969 - morgens zwischen 7 und 9 Uhr im Nüchternzustand Blut aus der Armvene entnommen. Die Blutentnahme wurde wiederholt bei jedem Kind im Abstand von 6 Tagen. Aus technischen Gründen war es mir nicht möglich, bei allen Kindern am Tage ihrer Ankunft Blut zu entnehmen. So wurde bei einer geringen Anzahl der Kinder die erste Untersuchung erst am dritten Tag nach ihrer Ankunft durchgeführt. Der 6-tägige Abstand der folgenden Untersuchungen wurde aber exakt eingehalten.

Die Untersuchungen im Frühjahr 1969 wurden unter den gleichen technischen und zeitlichen Bedingungen wie im Herbst durchgeführt.

Um eventuell auftretende Fehler durch Unkenntnis und mangelhafte Untersuchungstechnik auszuschließen, begab ich mich schon einige Tage vor Beginn meiner Untersuchungen nach Norderney an meine Arbeitsstätte, um mich mit der Methode der Venenpunktion bei Kindern und der Elektrophoresetechnik vertraut zu machen.

Bestimmung der Serumeiweißfraktionen:

REAGENZIEN:

- 1.) Biuret - Reagenz
- 2.) 0,9 %ige Kochsalzlösung
- 3.) 0,1 n Natronlauge
- 4.) Pufferlösung mit pH bei 8,6 (Veronalnatrium)

5.) Azokarmin - B 0,25 %ig in Methanol

6.) Eisessig 10 %ig

7.) Entfärberlösung = Methanol : Eisessig = 9 : 1

Vorgehen:

Entnahme von 2 ml Blut, 5 Min. zentrifugieren

TABELLE 4

Bestimmung des Gesamteiweiß:

Man pipettiert in je ein entsprechend beschriftetes Reagenzglas.

	1.Reagenzglas Analyse	2.Reagenzglas Leerwert
Na Cl	4,9 ml	5,0 ml
Serum	0,1 ml	-----
Biuret	5,0 ml	5,0 ml

Entsprechend diesem Schema werden die Reagenzgläser gefüllt.

Nach kräftigem Mischen bleiben sie $\frac{1}{2}$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Danach erfolgt die Messung der Analysenextinktion gegen die Leerwertextinktion bei einer Wellenlänge von 540 nm (Filter S 53 E) mit Photometer Elko II.

Berechnung:

$$\text{Eiweißgehalt} = E_A \times 17 \text{ g\%}$$

E_A = Extinktion der Analyse.

Bestimmung der Serumeiweißfraktionen

nach W.GRASSMANN und K.HÄNNING:

Auf Filterpapierstreifen (Elphor-H-Streifen nach Bender und Kober) werden 0,008 ml Serum aufgetragen und dann 12 Std. in einer Elektrophoresekommer mit einem Puffer dessen P_H bei 8,6 liegt, und unter der Einwirkung von 110 Volt Gleichspannung bei gleichbleibender Raumtemperatur belassen. Nach Herausnahme der Elphor-Streifen erfolgt deren Färbung mit Amidokarmin B und anschließend die Entfärbung mit Entfärberlösung. Nach Trocknen der Streifen werden die Fraktionen auseinandergeschnitten und die Reagenzgläser wie folgt beschickt:

TABELLE 5

Man pipettiert in je ein Reagenzglas:

	Analysenwert					Leerwert
	Albumin	α_1	α_2	beta-	gamma-Glob.	
0,1 n NaOH	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml	---
H ₂ O	---	---	---	---	---	5,0 ml

Nach kräftigem Schütteln und zweistündiger Wartezeit mißt man die Analysenextinktion gegen die Leerwertextinktion bei einer Wellenlänge von 540 nm (Filter S 53 E) mit dem Photometer Elko II.

Berechnung:

$$\% \text{ der Fraktion} = \frac{E_F \times 100}{E_S}$$

E_F = Extinktion der Fraktion

E_S = Summe der Extinktion aller Fraktionen

Beispiel für die Berechnung des prozentualen Anteils der gamma-Globuline am Gesamteiweiß (=100 %) :

TABELLE 6

Addition der Extinktionen und Relativprozente bei einer Elektrophorese

EIWEISSFRAKTIONEN	EXTINKTIONEN	RELATIVPROZENT
Albumin	0,570	57,00
alpha ₁ - Globulin	0,060	6,00
alpha ₂ - Globulin	0,110	11,00
beta - Globulin	0,110	11,00
gamma-Globulin	0,150	15,00
Summe	1,000	100,00

$$\text{Gehalt an gamma-Globulin} = \frac{0,150 \times 100}{1,000} = 15,00 \%$$

Umrechnung von Relativprozenten in %:

Das Gesamteiweiß beträgt für dieses Beispiel 7,99 %

$$7,99 \text{ g\%} = 100\%$$

$$x \text{ g\%} = 15\% \text{ (gamma-Glob.)}$$

$$7,99 \times 15 = x = \underline{\underline{1,20 \text{ g\% gamma-Globulin}}}$$

Die Extinktionen der übrigen Fraktionen werden auf die gleiche Weise umgerechnet.

IV. EIGENE ERGEBNISSE:

Die in g% errechneten Werte für Albumin, alpha₁-, alpha₂-, beta-, gamma-Globulin und Gesamteiweiß wurden in Form eines Strichdiagramms (Abb.1,2 und 3) aufgezeichnet.

In Abb.1 wurden die errechneten Werte von Albumin der Diagnosegruppe D₁ des ersten Untersuchungstages im Herbst 1968 denen der Diagnosegruppe D₁ des ersten Untersuchungstages im Frühjahr 1969 gegenübergestellt. Mit den anderen Diagnosegruppen und Eiweißfraktionen wurde gleich verfahren. (Abb.2 zeigt die beta-Globuline, Abb.3 die gamma-Globuline), Hierbei traten bei einigen Diagnosegruppen große Streuungen auf, so daß kein übersichtliches Ergebnis vorlag. Um einen genaueren Überblick zu erlangen, wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Diagnosegruppen für die verschiedenen Fraktionen und die fünf Untersuchungszeitpunkte für 1968 und 1969 errechnet (Tab.8) und miteinander verglichen.

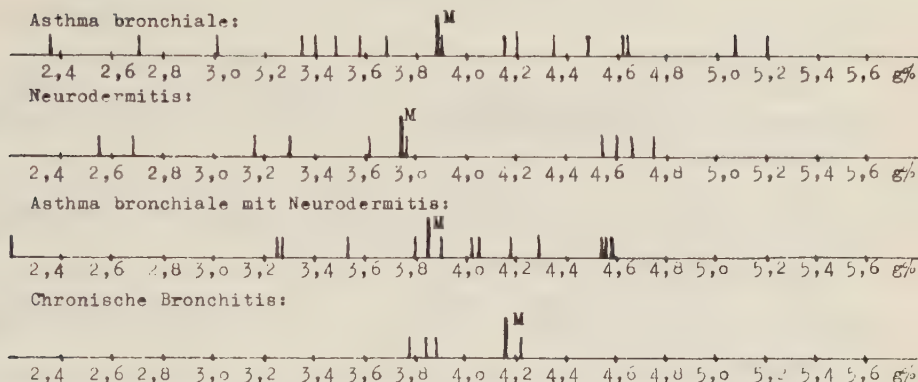
Berechnungsbeispiel für Mittelwerte und
Standardabweichungen:

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{\sum x}{n} ; \quad x = \text{streuende Größe}$$

n = Anzahl der Fälle

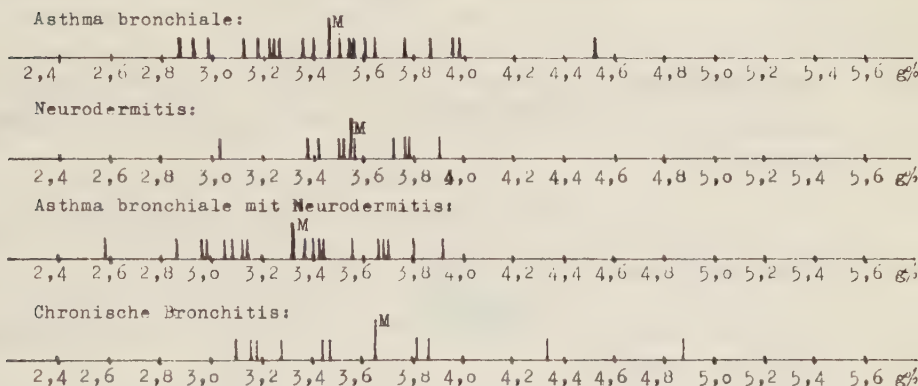
HERBST 1968

ALBUMINE



FRÜHJAHR 1969

ALBUMINE

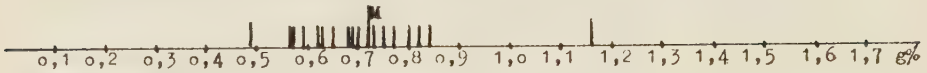


Albuminfraktionen der Anfangsuntersuchungen der Herbst- und Frühjahrsgruppen aller Diagnosegruppen mit Mittelwertdarstellung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen (= M).

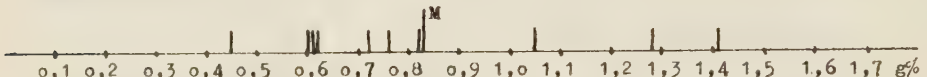
ABBILDUNG 2

HERBST 1968
BETAGLOBULINE

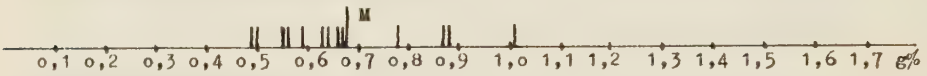
Asthma bronchiale :



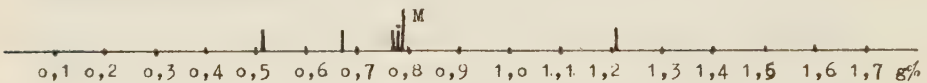
Neurodermitis:



Asthma bronchiale mit Neurodermitis:

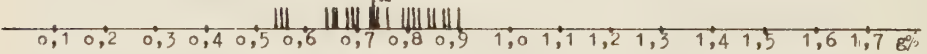


Chronische Bronchitis:



FRÜHJAHR 1969
BETAGLOBULINE

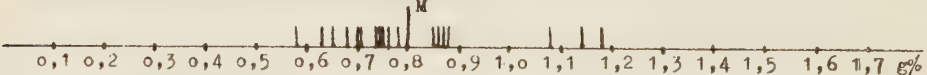
Asthma bronchiale:



Neurodermitis:



Asthma bronchiale mit Neurodermitis:



Chronische Bronchitis:

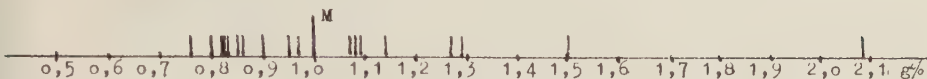


Beta-globulinfractionen der Anfangsuntersuchungen der Herbst- und Frühjahrsgruppen aller Diagnosegruppen mit Mittelwertdarstellung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen (= M).

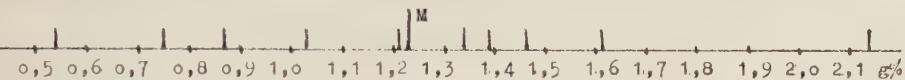
ABBILDUNG 3

HERBST 1968

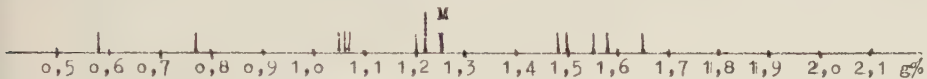
Asthma bronchiale: GAMMAGLOBULINE



Neurodermitis:



Asthma bronchiale mit Neurodermitis:

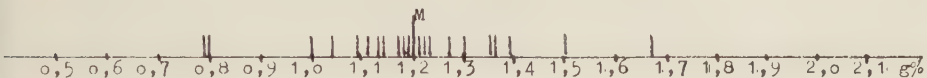


Chronische Bronchitis:

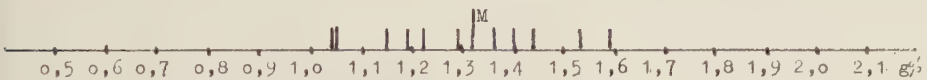


FRÜHJAHR 1969

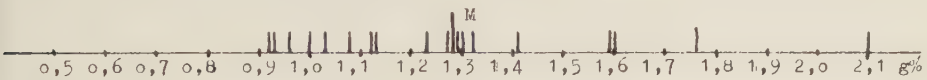
Asthma bronchiale: GAMMAGLOBULINE



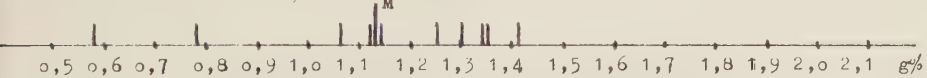
Neurodermitis:



Asthma bronchiale mit Neurodermitis:



Chronische Bronchitis:



Gamma-Globulinfraktionen der Anfangsuntersuchungen der Herbst- und Frühjahrsgruppen aller Diagnosegruppen mit Mittelwertdarstellungen innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen (= M).

TABELLE 7

Addition der gamma-Globuline zur Errechnung der Mittelwerte.

PATIENT	gamma-Glob.in g% (für D ₁ Herbst 1968)	Diagnosegruppe D ₁ = ASTHMA BRONCH.
U.W.	1,27	
F.J.	0,77	
H.L.	0,85	
J.M.	0,83	
A.T.	1,29	
A..	0,70	
B.D.	0,95	
H.H.	0,76	
F.P.	0,86	
D.3.	0,80	
C.L.	0,82	
V,W.L.	1,08	
S.B.	1,70	
C.L.	0,76	
S.W.	2,08	
J.H.	1,08	
B.K.	0,83	
J.K.	1,14	
n = 18;	18,07	

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} = \frac{18,07}{18} = 1,00 \text{ g\%}$$

Die Standartabweichung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{S_{xx}}{n - 1}} = 0,44$$

$$S_{xx} = \sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}$$

T A B E L L E 8

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Albumine, α_1 -, α_2 -, β -, γ -Globuline und des Gesamteiweißes für Herbst 1968 und Frühjahr 1969 aufgeteilt in Diagnosen: D₁ = Asthma bronchiale, D₂ = Neurodermitis, D₃ = Kombination von D₁ mit D₂, D₄ = chronische Bronchitis und in Untersuchungszeitpunkte (1., 6., 12., 18. und 24. Tag des Kuraufenthaltes). Alle Werte in g%.

HERBST 1968

	Albumine		α_1 -Glob.		α_2 -Glob.		β -Glob.		γ -Glob.		ges.Eiweiß	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
D ₁ 1.Tag:	3,89	0,67	0,48	0,28	0,64	0,14	0,72	0,15	1,06	0,33	6,80	1,04
6.Tag:	3,69	0,52	0,42	0,10	0,72	0,13	0,73	0,13	1,14	0,22	6,71	0,69
12.Tag:	3,64	0,58	0,41	0,08	0,66	0,15	0,78	0,14	1,11	0,27	6,61	0,82
18.Tag:	3,62	0,39	0,45	0,10	0,75	0,13	0,87	0,11	1,19	0,22	6,81	0,71
24.Tag:	3,76	0,46	0,47	0,11	0,72	0,13	0,84	0,13	1,19	0,24	6,99	0,60
D ₂ 1.Tag:	3,76	0,84	0,58	0,16	0,77	0,36	0,84	0,31	1,23	0,46	7,19	1,37
6.Tag:	3,90	0,43	0,46	0,10	0,65	0,24	0,79	0,11	1,15	0,19	6,95	0,47
12.Tag:	4,04	0,45	0,46	0,09	0,70	0,20	0,83	0,12	1,23	0,22	7,27	0,45
18.Tag:	3,84	0,38	0,48	0,08	0,73	0,15	0,85	0,11	1,23	0,27	7,13	0,59
24.Tag:	3,99	0,37	0,40	0,08	0,70	0,08	0,79	0,10	1,16	0,22	7,04	0,49
D ₃ 1.Tag:	3,84	0,75	0,62	0,32	0,65	0,16	0,68	0,16	1,22	0,33	7,00	0,87
6.Tag:	3,96	0,42	0,44	0,11	0,81	0,22	0,73	0,19	1,25	0,28	7,19	0,61
12.Tag:	3,86	0,54	0,43	0,05	0,75	0,18	0,78	0,09	1,22	0,26	6,85	0,65
18.Tag:	3,70	0,42	0,43	0,11	0,74	0,10	0,79	0,14	1,10	0,26	6,77	0,72
24.Tag:	3,78	0,50	0,40	0,10	0,79	0,13	0,89	0,11	1,21	0,20	7,14	0,58
D ₄ 1.Tag:	4,17	0,59	0,48	0,22	0,88	0,35	0,79	0,26	1,52	0,52	7,64	1,80
6.Tag:	4,22	0,55	0,49	0,16	0,86	0,13	0,61	0,22	1,28	0,26	7,46	0,62
12.Tag:	3,89	0,56	0,37	0,08	0,67	0,25	0,81	0,18	1,24	0,25	6,98	0,91
18.Tag:	3,61	0,48	0,49	0,06	0,70	0,09	0,78	0,09	1,06	0,13	6,64	0,54
24.Tag:	3,56	0,32	0,45	0,08	0,69	0,14	0,81	0,13	1,14	0,34	6,65	0,85

FRÜHJAHR 1969

	Albumine		α_1 -Glob.		α_2 -Glob.		β -Glob.		γ -Glob.		ges.Eiweiß	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
D ₁ 1.Tag:	3,47	0,40	0,42	0,10	0,63	0,17	0,74	0,11	1,20	0,20	6,45	0,51
6.Tag:	3,08	0,51	0,51	0,11	0,71	0,10	0,81	0,12	1,23	0,26	6,33	0,61
12.Tag:	3,31	0,52	0,48	0,10	0,72	0,15	0,76	0,12	1,25	0,17	6,53	0,74
18.Tag:	3,10	0,35	0,47	0,10	0,69	0,15	0,78	0,13	1,19	0,20	6,24	0,46
24.Tag:	3,36	0,40	0,48	0,08	0,74	0,14	0,81	0,11	1,20	0,16	6,60	0,40
D ₂ 1.Tag:	3,56	0,25	0,47	0,11	0,73	0,19	0,84	0,16	1,32	0,17	6,91	0,44
6.Tag:	3,08	0,44	0,52	0,08	0,68	0,11	0,78	0,07	1,25	0,08	6,30	0,42
12.Tag:	3,34	0,36	0,45	0,05	0,68	0,06	0,79	0,10	1,46	0,32	6,72	0,40
18.Tag:	3,28	0,31	0,45	0,09	0,72	0,13	0,83	0,09	1,24	0,21	6,51	0,24
24.Tag:	3,36	0,30	0,43	0,08	0,72	0,12	0,80	0,10	1,18	0,22	6,50	0,30
D ₃ 1.Tag:	3,32	0,37	0,46	0,08	0,67	0,17	0,80	0,17	1,28	0,31	6,52	0,50
6.Tag:	3,25	0,62	0,50	0,11	0,77	0,13	0,79	0,15	1,23	0,23	6,54	0,72
12.Tag:	3,40	0,60	0,45	0,10	0,72	0,12	0,76	0,13	1,20	0,29	6,53	0,84
18.Tag:	3,18	0,44	0,46	0,08	0,77	0,16	0,84	0,14	1,19	0,20	6,42	0,58
24.Tag:	3,32	0,50	0,47	0,10	0,70	0,18	0,78	0,16	1,18	0,26	6,45	0,51
D ₄ 1.Tag:	3,65	0,58	0,43	0,10	0,62	0,06	0,75	0,08	1,13	0,27	6,59	0,80
6.Tag:	3,15	0,52	0,48	0,15	0,79	0,20	0,81	0,08	1,18	0,22	6,40	0,70
12.Tag:	3,38	0,43	0,46	0,10	0,70	0,15	0,78	0,09	1,05	0,15	6,38	0,47
18.Tag:	3,08	0,42	0,48	0,09	0,66	0,08	0,75	0,05	1,04	0,21	6,00	0,49
24.Tag:	3,45	0,38	0,52	0,08	0,67	0,11	0,79	0,13	1,08	0,15	6,50	0,35

Da die Eintragungen der Standardabweichungen in die Mittelwertdarstellungen zu unübersichtlich war, wurden sie in Tabelle 8 zusammengestellt. Zur Beurteilung der Mittelwertdifferenzen wurden statistische Tests durchgeführt nach folgender Vergleichssystematik:

- 1) Herbst- gegen Frühjahrsgruppen
- 2) verschiedene Untersuchungszeitpunkte untereinander
- 3) Diagnosegruppen gegeneinander

Ad 1) Vergleich der Herbst- mit der Frühjahrsgruppe:

Wie aus Abb.1 bis 3 hervorgeht, zeichnen sich die Veränderungen der Herbst- und Frühjahrsgruppe durch eine starke Streuung, insbesondere durch einzelne Ausreißer aus. Da über die Art der Verteilung keine sichere Aussage gemacht werden konnte, wurde zum Vergleich ein nicht parametrischer Test benutzt. Da jeweils zwei Gruppen zu vergleichen sind, wurde der Rangtest nach WILCOXON für unabhängige Stichproben verwendet (PFANZAGL, J., 3. Aufl. Bd. II S.150-154). Jedem gemessenen Wert wird eine entsprechende Rangzahl zugeordnet. (Berechnungsbeispiel siehe Tabelle 9). Zur Beurteilung der Rangsummen werden die Tafelwerte (Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. 1960, S.124-127) benutzt. Bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 1\%$ ist das Ergebnis signifikant, d.h. die Mittelwertsunterschiede zwischen beiden Gruppen gesichert.

TABELLE 9

Berechnungsbeispiel für den WILKOXON-TEST für unabhängige Stichproben. Gamma-Globuline der Diagnosegruppe D₁ (Asthma).

Gamma-Globuline			
D ₁ Herbst g%	Rangzahl	D ₁ Frühjahr g%	Rangzahl
1,27	29,5	1,23	28
0,97	13	1,27	29,5
0,85	9	1,21	26
0,83	7	1,17	23
1,29	31	1,14	21,5
0,90	11	1,67	38
0,95	12	1,04	15
0,76	1,5	1,09	18
0,86	10	1,11	19
0,80	4,5	1,00	14
0,82	6	0,80	4,5
1,08	16,5	0,79	3
1,50	36,5	1,35	33,5
0,76	1,5	1,30	32
2,08	39	1,19	25
1,08	16,5	1,13	20
0,84	8	1,22	27
1,14	21,5	1,39	35
		1,35	33,5
		1,18	24
		1,50	36,5
n ₁ = 18	274,0 = R ₁	n ₂ = 21	507,0 = R ₂

Das Ergebnis dieses Tests ist in Tabelle 10 dargestellt.

TABELLE 10

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests

(Vergleich der Herbst- mit der Frühjahrsgruppe.)

Abweichungen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit in %

Albumine	n.s.	n.s.	0,5%	n.s.
alpha ₁ -Glob.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
alpha ₂ -Glob.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
beta-Glob.	n.s.	n.s.	5,0%	n.s.
gamma-Glob.	1 %	n.s.	n.s.	n.s.
Ges.Eiweiß	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄

D₁ = Asthma bronchiale; D₂ = Neurodermitis; D₃ = Asthma br.
mit Neurodermitis; D₄ = chron.Bronchitis.

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, treten in der Diagnosegruppe D₁ (Asthma) bei den gamma-Globulinen, in D₃ (Asthma mit Neurodermitis) bei den Albuminen und beta-Globulinen Abweichungen auf. Aus den Strichdiagrammen (Abb.1-3) ist zu entnehmen, daß in der Diagnosegruppe D₃ der Mittelwert für die Albumine im Herbst um etwa 0,5 % höher liegt als im Frühjahr. Die beta-Globuline dagegen liegen im Herbst um etwa 0,12 % niedriger als im Frühjahr. Alle anderen Abweichungen zeigten keine Signifikanz.

Ad 2) Vergleich der Untersuchungszeitpunkte:

Für Herbst 1968 und Frühjahr 1969 wurden die Mittelwerte der vier Diagnosegruppen zu den fünf Untersuchungszeitpunkten für die einzelnen Serumproteinfraktionen im Institut für medizinische Statistik der Universität Mainz

MITTELWERTE. μ -GLOBULINE aller Diagnosegruppen im Herbst 1968

an 5 Untersuchungstagen

D₁ = ASTHMA

D₂ = NEURODERMITIS

D₃ = ASTHMA + NEURODERMITIS

D₄ = CHRON. BRONCHITIS

ZEIT = Tage des Kuraufenthaltes

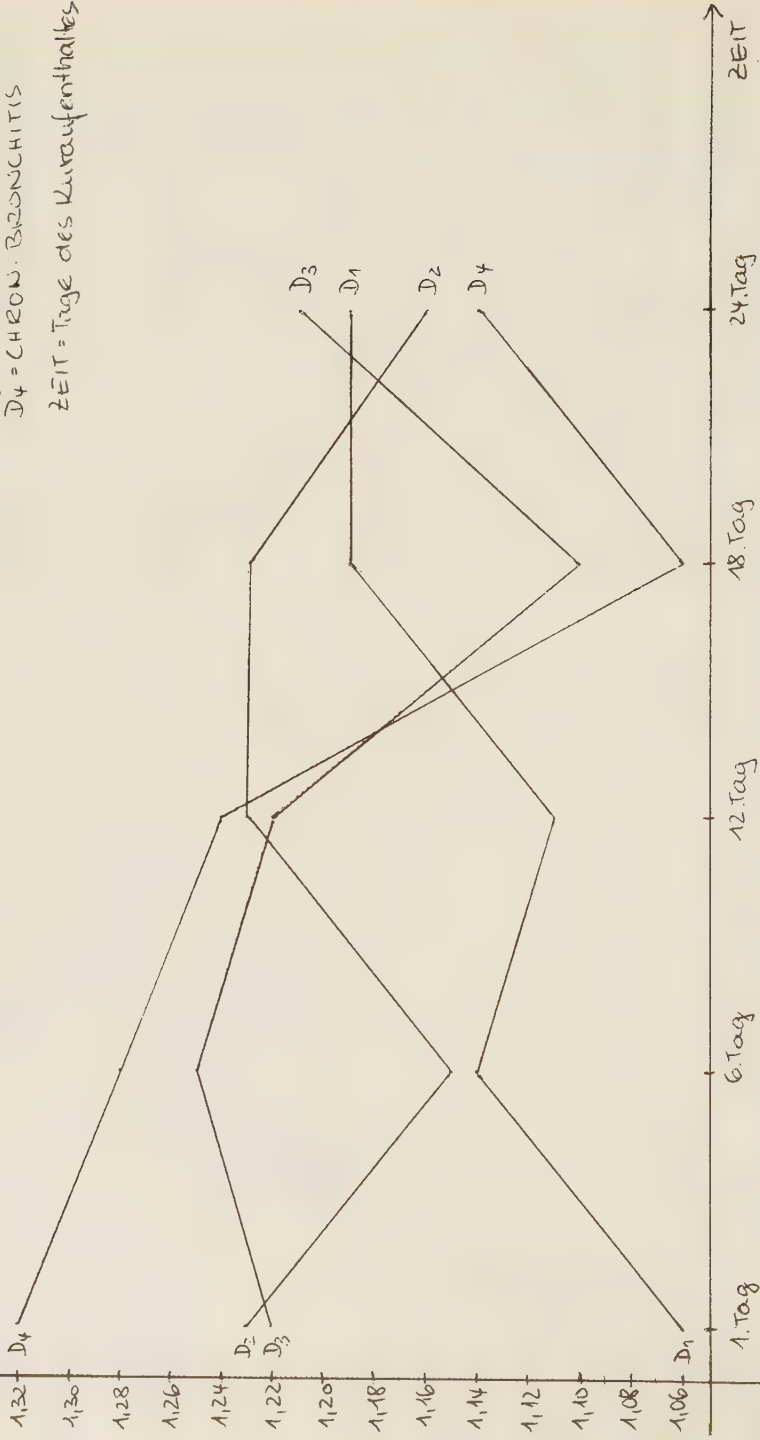


Abb. 5

TABELLE 11

FRIEDMANN - TEST für Albuminwerte der Diagnosegruppe D₁
zu den fünf Zeitpunkten im Frühjahr 1969:

PATIENT	U ₁	R ₁	U ₂	R ₂	U ₃	R ₃	U ₄	R ₄	U ₅	R ₅
E.J.	3,11	2	4,06	5	3,39	3	3,45	4	2,77	1
S.P.	3,96	5	3,60	4	2,45	1	3,29	3	2,95	2
A.R.	3,64	5	2,77	2	3,37	3	2,54	1	3,52	4
M.W.	3,60	3	2,28	1	3,06	5	3,15	2	3,03	4
M.R.	3,58	4	3,70	5	3,17	1	3,26	2	3,46	3
G.S.	2,92	1	3,52	4	3,17	2	3,40	3	4,02	5
T.B.	3,38	5	2,90	2	2,73	1	3,03	3	3,28	4
M.M.M.	3,23	5	2,89	3	2,58	2	2,15	1	3,20	4
H.G.	3,55	3	2,83	2	3,88	5	2,34	1	3,74	4
J.A.	3,50	3	3,57	4	3,40	2	3,31	1	3,04	5
K.H.	3,18	4	3,06	3	2,56	1	2,60	2	3,52	5
D.G.	3,46	4	3,15	1	3,38	3	3,33	2	3,57	5
I.N.	2,87	1	2,92	2	3,37	4	3,17	3	3,45	5
P.F.	3,40	4	2,77	2	3,08	3	3,64	5	2,65	1
R.S.	3,22	2	2,39	1	3,48	5	3,38	3	3,41	4
M.H.	3,98	5	3,35	3	3,66	4	2,84	2	2,80	1
B.F.	3,77	4	3,16	2	4,69	5	3,06	1	3,52	3
P.K.	4,51	5	3,82	3	3,62	2	3,40	1	4,11	4
S.K.	3,86	5	3,17	3	2,81	1	3,32	4	2,94	2
M.S.	2,99	2	2,43	1	3,29	4	3,03	3	3,40	5
T.S.	3,25	4	2,29	1	3,59	5	3,07	3	2,97	2
	R ₁ = 76		R ₂ = 54		R ₃ = 72		R ₄ = 50		R ₅ = 73	

U= Untersuchungstag

R= Rangzahl

D₁= Asthma bronchiale

TABELLE 12

Ergebnisse des Friedmann-Tests

	Herbst 1968				Frühjahr 1969			
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
Albumin	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1%	5%	n.s.	n.s.
α ₁ -Glob.	n.s.	5%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
α ₂ -Glob.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1%	1%	n.s.	n.s.
β-Glob.	1%	n.s.	5%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
γ-Glob.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
eiweiß	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	5%	n.s.	n.s.	5%

D₁ = Asthma bronchiale

D₂ = Neurodermitis

D₃ = Asthma mit Neurodermitis

D₄ = chronische Bronchitis

n.s. = nicht signifikant

V = Prüfgröße, die annähernd χ^2 verteilt ist mit (k-1) Freiheitsgraden.

Das Einsetzen der errechneten Rangzahlen in die Formel ergibt:

$$V = \frac{12}{21 \times 5 (5 + 1)} (76^2 + 54^2 + 72^2 + 50^2 + 73^2) - 3 \times 21 (5 + 1) = \underline{\underline{55,42}}$$

Die Tafelwerte des entsprechenden χ^2 - Wertes liegen für P = 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 9,5, für P = 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 13,3 (PFANZAGL, J.3. Aufl. 1968 Bd. II, S. 285). Da der berechnete Wert den Tafelwert bei P = 1 % überschreitet, liegt eine statistisch signifikante Abweichung der Mittelwerte der Albumine der Diagnosegruppe D₁ = Asthma bronchiale vom 1. zum 5. Untersuchungszeitpunkt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von P 1 % im Frühjahr 1969 vor.

In Tabelle 12 ist das Ergebnis des Friedmann-Tests zusammengestellt. Dieser Test bestätigte bis auf kleine Unterschiede eine zuvor durchgeführte doppelte Varianzanalyse in der Programmbibliothek des Instituts für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz nach dem Programm V 006 (VAR 1), Stand: 9.12.1967. Die hier erhaltenen Werte wurden nach den Geigy - Tabellen (Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6.Aufl. 1960, S.40-41) für die oberen Signifikanzschranken der F - Verteilung für $P = 5\%$ und $P = 1\%$ errechnet.

Die durch den Friedmann- Test und die doppelte Varianzanalyse erhaltenen Ergebnisse besagen, daß in den Albumin-, α_2 - und γ - Globulinfraktionen sowie im Gesamteiweiß bei den im Herbst untersuchten Kindern keine Änderungen im Sinne eines statistisch signifikanten Anstiegs oder Abfalls während der 24 Untersuchungstage auftreten. Die gleiche Aussage trifft für die α_1 -, β und γ - Globulinfraktionen der Frühjahrsgruppe zu.

Andererseits zeigen die α_1 - Globuline der Diagnosegruppe Neurodermitis im Herbst einen Abfall und die β - Globuline der an Asthma und die der an Asthma und Neurodermitis erkrankten Kinder einen Anstieg.

Die Albumine der Diagnosegruppe Asthma und die der Neurodermitiker im Frühjahr zeigen einen Abfall.

Weiterhin ist aus Tabelle 12 ersichtlich, daß in allen Fraktionen der Diagnosegruppe D_4 im Herbst und in D_3 im Frühjahr keine Änderung auftritt.

α) Änderungen der Eiweißfraktionen in der Herbstgruppe:

Die α_1 -Globuline der Diagnosegruppe D_2 zeigen während der Untersuchungszeit eine insgesamt fallende Tendenz mit einem kurzen Anstieg nach 12 Tagen, um aber nach 18 Tagen Nordseeaufenthalt noch weiter zu fallen.

Die α_2 -Globuline zeigen in D_3 in den ersten 6 Tagen einen steilen Anstieg, um nach dem 6. Tag abzufallen bis zum 18. Tag und dann wieder anzusteigen. Bei einem Vergleich des ersten mit dem letzten Wert zeigt sich eine insgesamt steigende Tendenz.

Bei den beta-Globulinen der an Asthma und Neurodermitis Erkrankten besteht ein permanenter Anstieg vom ersten bis zum letzten Untersuchungstag, während die beta-Globuline der Asthmakranken nur bis zum 18. Tag ansteigen und dann bis zum 24. Tag gering abfallen.

β) Änderungen der Eiweißfraktionen in der Frühjahrsgruppe:

Die Albumine der an Asthma, Neurodermitis und chronischer Bronchitis erkrankten Kinder zeigen insgesamt einen Abfall dergestalt, daß sie erst abfallen, vom 6. bis 12. Tag ansteigen, dann bis zum 18. Tag wieder abfallen, um bis zum 24. Tag wieder anzusteigen, ohne aber den Ausgangswert zu erreichen. Diese Schwankungen bewegen sich aber alle im Normbereich.

Bei der Diagnosegruppe D_1 und D_2 zeigen die α_2 -Globuline einen leichten Anstieg.

Interessant ist hierbei noch zu erwähnen, daß die Mittelwertkurve der gamma-Globulinfraktionen der Diagnosegruppe D_4 insgesamt unterhalb denen der anderen Diagnosegruppen liegt.

Die Mittelwertkurven für das Gesamteiweiß der Diagnosegruppen D_1 und D_4 zeigen lediglich Schwankungen im Bereich der Norm.

Ad 3) Vergleich der Diagnosegruppen:

Es handelt sich um den Vergleich mehrerer unverbundener Stichproben; deshalb wird der KRUSKAL - WALLIS - TEST durchgeführt. Dieser Test ist ebenfalls ein Rangtest. Die Mittelwerte der Eiweißfraktionen aller Diagnosegruppen zu dem ersten Untersuchungszeitpunkt werden verglichen. Die Belegung mit Rangzahlen geht aus Tabelle 13 hervor. Die Prüfgröße T wird nach folgender Formel berechnet: (PFANZAGL, J., 3. Aufl., Bd. II, S. 156-159)

$$T = \frac{12}{n(n+1)} \sum \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

In der Formel bedeuten :

T = Prüfgröße, die annähernd χ^2 verteilt ist mit $(n-1)$ Freiheitsgraden

n_i = Anzahl der Fälle innerhalb der Spalte i

n = Gesamtzahl der Fälle

R_i = Rangzahl der Spalte i .

Bei $n_1 = 18$, $n_2 = 10$, $n_3 = 13$, $n_4 = 4$ beträgt für Tabelle 12 die Prüfgröße T:

$$T = \frac{12}{n(n+1)} \times \left(\frac{411,5^2}{18} + \frac{203,5^2}{10} + \frac{302^2}{13} + \frac{118^2}{4} \right) - 3 \times 46 =$$

$$T = 1,22$$

TABELLE 13

Albuminwerte in g% für alle Diagnosegruppen für den
ersten Untersuchungszeitpunkt im Herbst 1968:

D ₁	R ₁	D ₂	R ₂	D ₃	R ₃	D ₄	R ₄
5,08	43	2,68	4	4,29	32	3,83	21
3,68	18	3,62	17	3,79	20	3,84	22
3,39	15	4,14	27	4,60	38,5	4,22	31
2,35	2	4,54	35	4,18	29	5,17	44
5,20	45	3,75	19	4,56	36		
4,48	34	3,29	11	4,57	37		
4,62	40	4,60	38,5	4,03	25		
3,35	12	2,56	3	3,89	23,5		
3,48	14	3,17	7	4,05	26		
4,20	30	4,75	42	3,25	9		
4,36	33			3,27	10		
3,89	23,5			1,84	1		
4,15	28			3,54	15		
3,20	8						
3,12	6						
3,57	16						
2,71	5						
4,64	41						
411,5		203,5		302,0		118,0	

D₁ = Asthma

D₂ = Neurodermitis

D₃ = Asthma und Neurodermitis

D₄ = chronische Bronchitis

R = Rangzahl

Die Tafelwerte liegen für $T = 5\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit bei 7,8, für $T = 1\%$ bei 11,3 (PFANZAGL, J., 3. Aufl. Bd. II, S. 285). Der hier errechnete Wert liegt also im Zufallsbereich. Die durchgeführten Tests nach Kruskal und Wallis ergeben lediglich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 5\%$ zwischen den Diagnosegruppen D_1 , D_2 , D_3 und D_4 der im Herbst untersuchten Kinder in der α_1 -Globulinfraktion eine Signifikanz. Für alle anderen Proteinfractionen ließ sich keine Abweichung der Diagnosegruppen untereinander statistisch sichern.

V. DISKUSSION:

Da Ungewißheit darüber besteht, ob die Jahreszeit, die Adaptationszeit bei Krankheiten wie Asthma bronchiale, Neurodermitis, Asthma bronchiale in Verbindung mit Neurodermitis und chronischer Bronchitis einen Einfluß auf die Serumproteine nehmen, wurden die Untersuchungsergebnisse unter diesen Gesichtspunkten betrachtet:

A) Der jahreszeitliche Einfluß auf Veränderungen der Serumproteinfractionen.

B) Abweichungen der Serumproteinfractionen während der Untersuchungszeit von 24 Tagen.

C) Vergleich der Serumproteinfractionen der vier Diagnosegruppen.

Ergänzend muß noch hinzugefügt werden, daß solche Kinder, die während ihres Kuraufenthaltes von einer Infektionskrankheit, wie z.B. Masern oder Windpocken, befallen wurden, aus der Untersuchungsreihe ausgeschlossen wurden, da sie das Gesamtbild wesentlich veränderten.

Da ein unmittelbarer alimentärer Einfluß auf die Serumproteine bisher nicht nachgewiesen werden konnte, wurde dieser Faktor hier nicht berücksichtigt.

A) Der jahreszeitliche Einfluß auf Veränderungen der Serum-eiweißfraktionen:

Die durch den Wilcoxon-Test als statistisch signifikant errechneten Abweichungen bewegen sich im Bereich der Norm (ASSMANN, WUHRMANN u.a.), das heißt: es bestehen zwar Abweichungen der Ergebnisse der Herbstgruppe von denen der Frühjahrsgruppe, sie überschreiten aber nicht die obere oder untere Normgrenze. Nach MENDER ist die Reizstärke an der Nordsee, die ihren Einfluß unter anderem auch auf die Hormonregulation und den Stoffwechsel ausübt, im Herbst die gleiche wie im Frühjahr. Mit dieser Aussage wird das Ergebnis des Wilcoxon-Tests bestätigt, bei dem ein Unterschied zwischen den beiden Jahreszeiten in bezug auf die Serumproteinfraktionen nicht nachzuweisen ist.

B) Abweichungen der Serumproteinfraktionen während der Untersuchungszeit von 24 Tagen:

Bei der Betrachtung der in Tabelle 12 aufgeführten Ergebnisse des Friedman-Tests ist zunächst das Verhalten der gamma-Globuline überraschend. Es wäre eigentlich im Sinne der Kurreaktion bzw. der Adaptationsphase von der Mitte der zweiten Woche bis zum Ende der dritten Woche ein Abfall der gamma-Globuline zu erwarten gewesen (LÜHR, MENDER, SCHULTZE). Auch nach DÖLP müßte es zu dieser Reaktion kommen, denn er stellte bei Untersuchungen der 17-Ketosteroidausscheidung an der Nordsee als Folge einer Adaptation an das Reizklima von der Mitte der zweiten Woche bis zum Ende der dritten

Woche einen Abfall der 17-Ketosteroidausscheidung nach einem starken Anstieg fest. Eine erniedrigte 17-Ketosteroidausscheidung bedeutet nach ZIMMERMANN eine Herabsetzung der Restistenz und damit die Gefahr einer Zunahme von Infektionskrankheiten. Tatsächlich konnte aber während der 24 Untersuchungstage weder ein gehäuftes Auftreten von Infektionskrankheiten, noch eine Veränderung der gamma-Globuline im Sinne eines Anstieges über die obere Normgrenze festgestellt werden.

Nur einige der an Asthma bronchiale und an Neurodermitis erkrankten Kinder der Frühjahrsgruppe zeigten während der Adaptationsphase Anzeichen eines grippalen Infektes, der sich in der Elektrophorese in einem Anstieg der α_2 -Globuline der Diagnosegruppe Asthma bronchiale und Neurodermitis bemerkbar machte. Dieser α_2 -Globulinanstieg ist der Ausdruck eines akut entzündlichen Prozesses (MÄRKI und WUHRMANN). Die Veränderungen des Gesamteiweißes und der α_1 - und beta-Globuline können auf eine unterschiedliche Ernährung der Kinder zurückgeführt werden. Inwieweit diese Überlegung zutrifft, ist nicht zu klären, da die Ernährungsarten der Kinder vor Antritt der Kur nicht zu erfassen waren. Die Tatsache, daß die Mittelwertkurve für gamma-Globuline der an chronischer Bronchitis erkrankten Kinder unter denen der anderen Diagnosegruppen liegt, ist um so erstaunlicher, als man von einer chronischen Erkrankung, die bei allen Erkrankten ausnahmslos rezidivierend auftrat, einen erhöhten Gehalt an gamma-Globulinen erwartet.

C) Vergleich der Serumproteinfraktionen der vier Diagnosegruppen: Es zeigte sich bei der Antrittsuntersuchung zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen kein Unterschied in den Ausgangswerten der einzelnen Eiweißfraktionen, ausgenommen der α_1 -Globuline der Herbstgruppe, was aber das Resultat eines zu dieser Auswertung durchgeführten Tests (KRUSKAL-WALLIS-TEST) nicht ändert. Man kann also sagen, daß die Ausgangslage der Kinder aller Diagnosegruppen die gleiche war.

VI'ZUSAMMENFASSUNG:

An Hand der Literatur wurden die Möglichkeiten einer Änderung der Serumproteinfraktionen besprochen.

In der Zeit vom 14.9.1968 bis 9.10.1968 wurden bei 46 Kindern und vom 15.2.1969 bis 24.3.1969 bei 59 Kindern regelmäßig im Abstand von 6 Tagen Elektrophoresen angefertigt.

Dabei zeigte sich, daß sich die jahreszeitlichen reiz-klimatischen Unterschiede zwischen Herbst und Frühjahr auf Veränderungen der Serumproteine nicht wesentlich auswirken.

Veränderungen der gamma-Globuline im Sinne einer Klimareaktion bzw. Adaptation an das Nordseeklima konnte weder im Herbst noch im Frühjahr mit den hier angewandten Rangtests nachgewiesen werden.

Signifikante Unterschiede in den Albumin-,gamma-Globulinfraktionen und im Gesamteiweiß der Herbstgruppe und in den beta- und gamma- Globulinfraktionen der Frühjahrsgruppe ließen sich nicht sichern. Eine Beeinflussung der gamma-Globuline im Sinne eines Abfalls durch die Kurreaktion konnte also statistisch nicht nachgewiesen werden.

Bei den Bronchitikern und den gleichzeitig an Asthma bronchiale und Neurodermitis erkrankten Kindern der Frühjahrs-

gruppe treten während der gesamten Untersuchungszeit in keiner Proteinfraktion Änderungen auf.

Ein Unterschied zwischen den vier Aminosäuregruppen konnte außer der α_1 -Globulinfraktion nicht nachgewiesen werden.

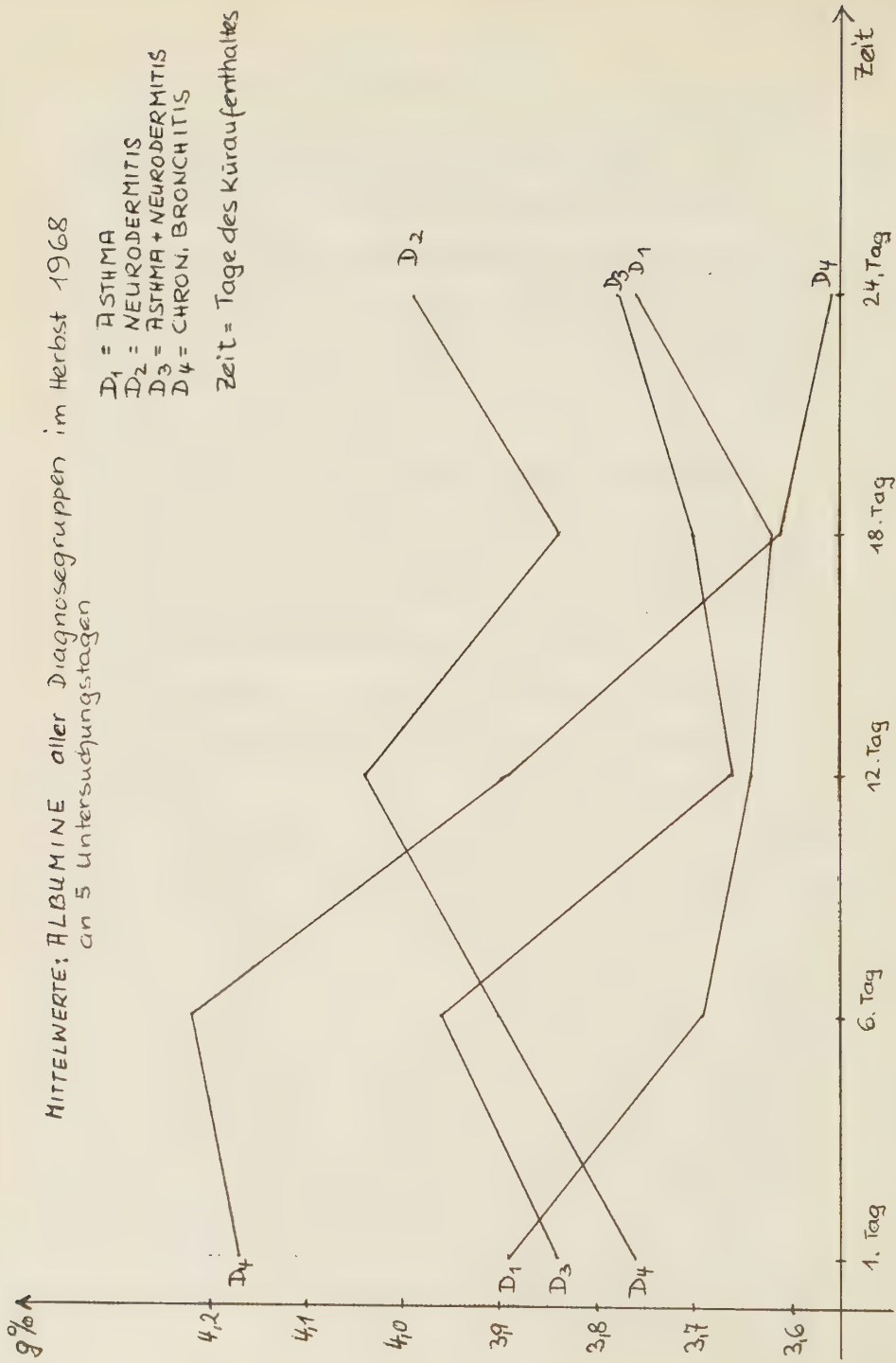


Abb 6

g% A

MITTELWÄRTE: α_1 -GLOBULINE aller Diagnosegruppen im Herbst 1968

an 5 Untersuchungstagen

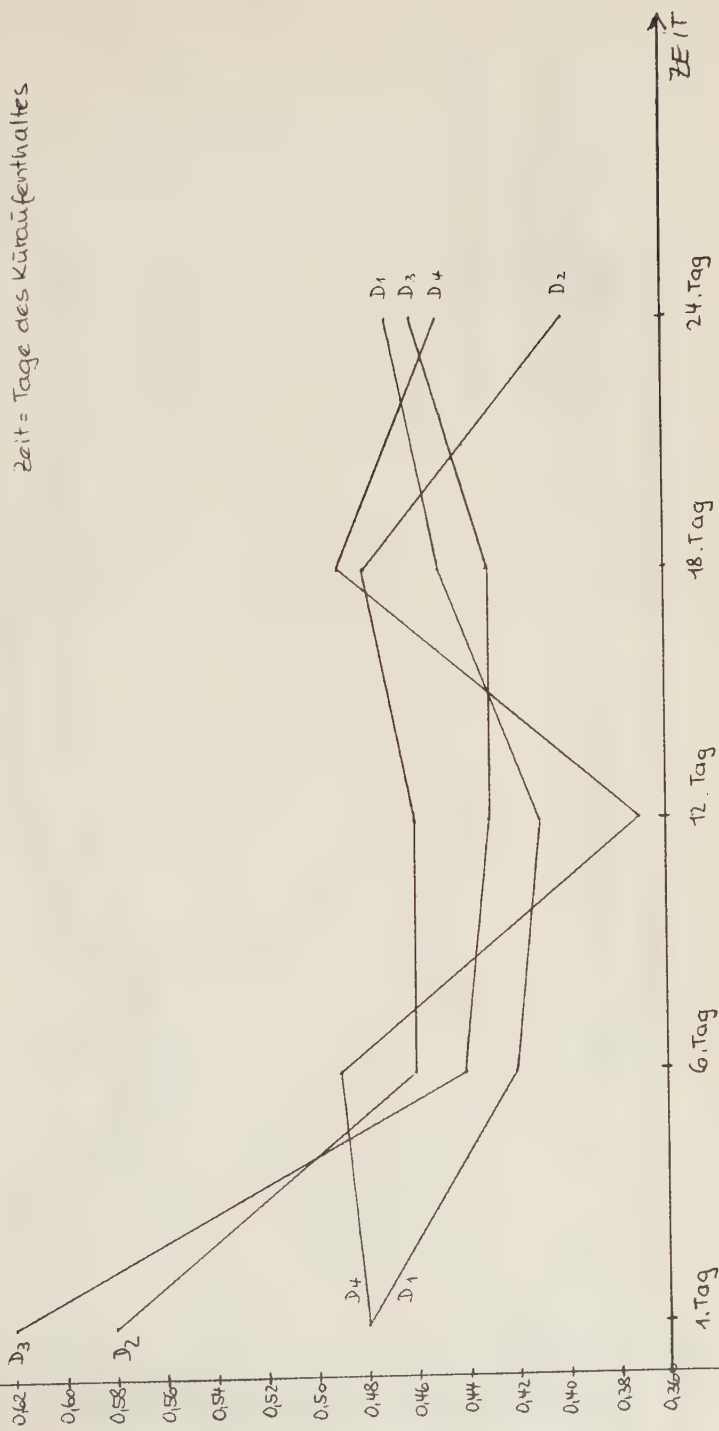
D₁ = ASTHMA

D₂ = NEURODERMITIS

D₃ = ASTHMA + NEURODERMITIS

D₄ = CHRON. BRONCHITIS

Zeit = Tage des Küraufenthaltes



MITTELWERTE: γ_1 -GLOBULINE aller Diagnosegruppen im Frühjahr 1969
an 5 Untersuchungstagen

D₁ = ASTHMA
D₂ = NEURODERMITIS
D₃ = ASTHMA + NEURODERMITIS
D₄ = CHRON. BRONCHITIS

ZEIT = Tage des Krankenhaufenthaltes

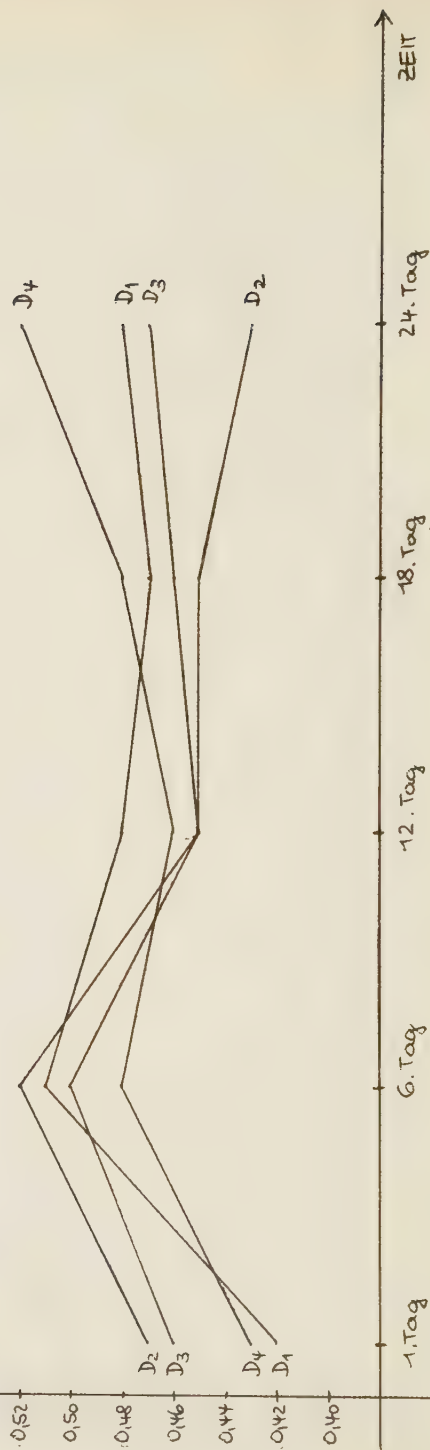


Abb. 8

g%Λ

HITTELWERTE: α_2 -GLOBULINE aller Diagnosegruppen im Herbst 1968
an 5 Untersuchungstagen

D₁ = ASTHMA

D₂ = NEURODERMITIS

D₃ = ASTHMA + NEURODERMITIS

D₄ = CHRON. BRONCHITIS

ZEIT = Tage des Kuraufenthaltes

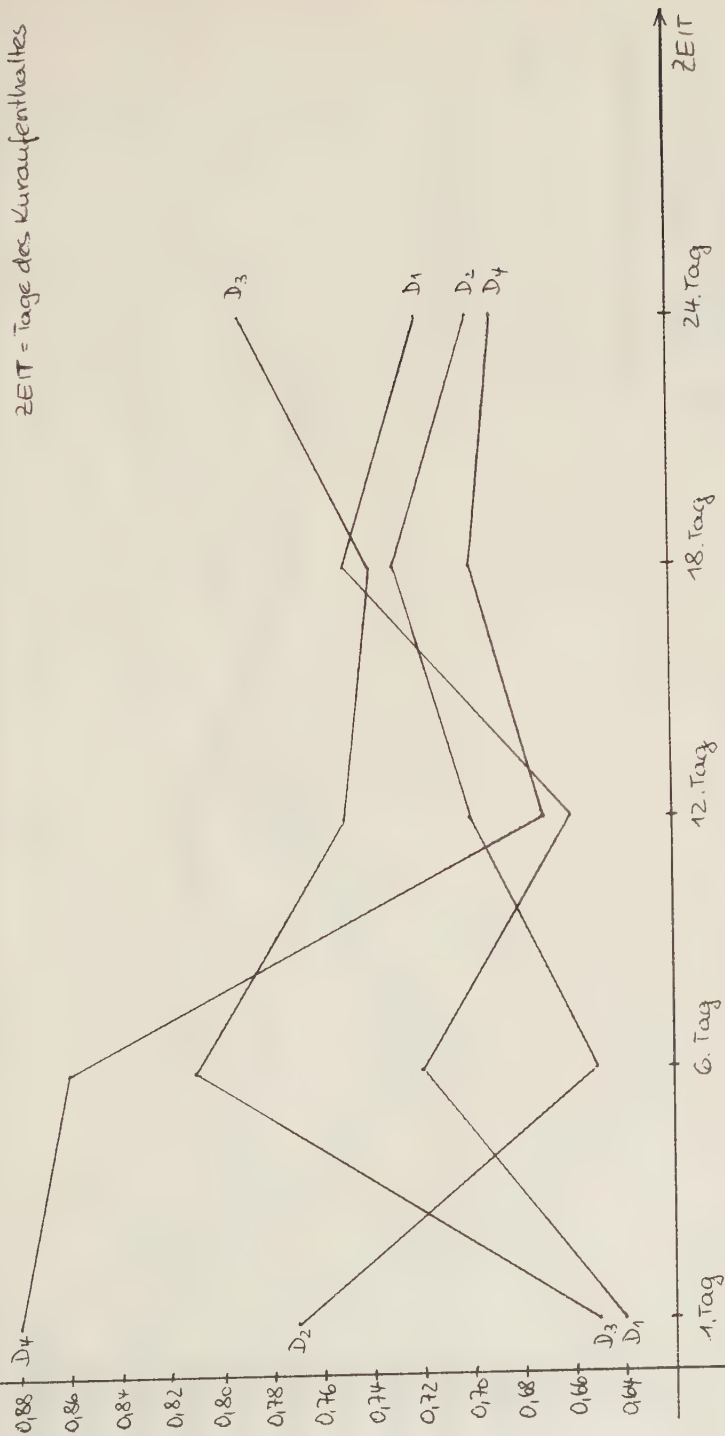


Abb 9

MITTELWERTE: α_2 -GLOBULINE aller Diagnosegruppen im Frühjahr 1969

an 5 Untersuchungstagen

D_1 = ASTHMA

D_2 = NEURODERMITIS

D_3 = ASTHMA + NEURODERMITIS

D_4 = CHRON. BRONCHITIS

ZEIT = Tage des Kurverhaltens

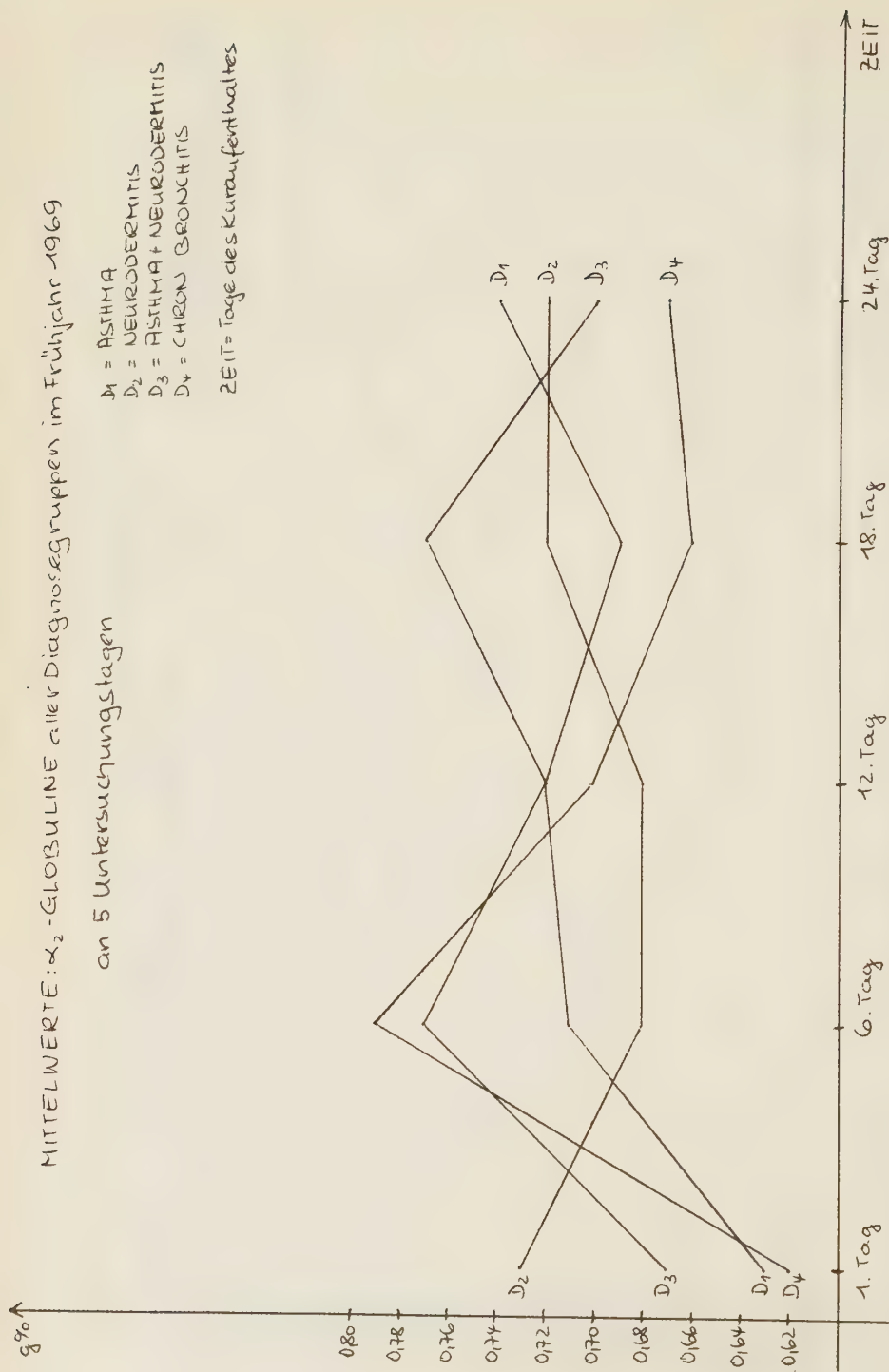
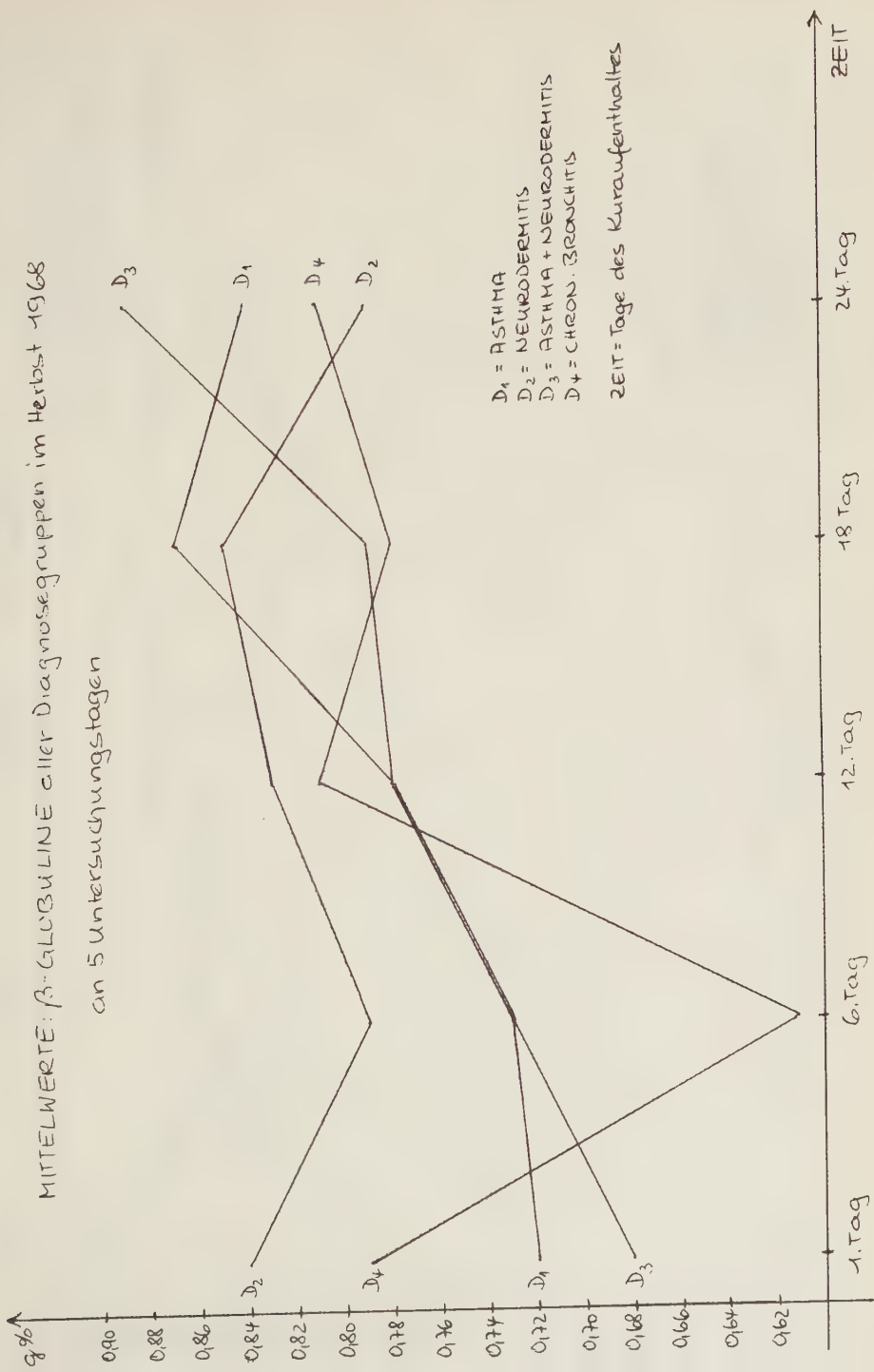


Abb. 10

MITTELWERTE: β -GLOBULINE aller Diagnosegruppen im Herbst 1968
an 5 Untersuchungstagen



D₁ = ASTHMA
D₂ = NEURODERMITIS
D₃ = ASTHMA + NEURODERMITIS
D₄ = CHRON. BRONCHITIS
ZEIT = Tage des Krankenhaufenthaltes

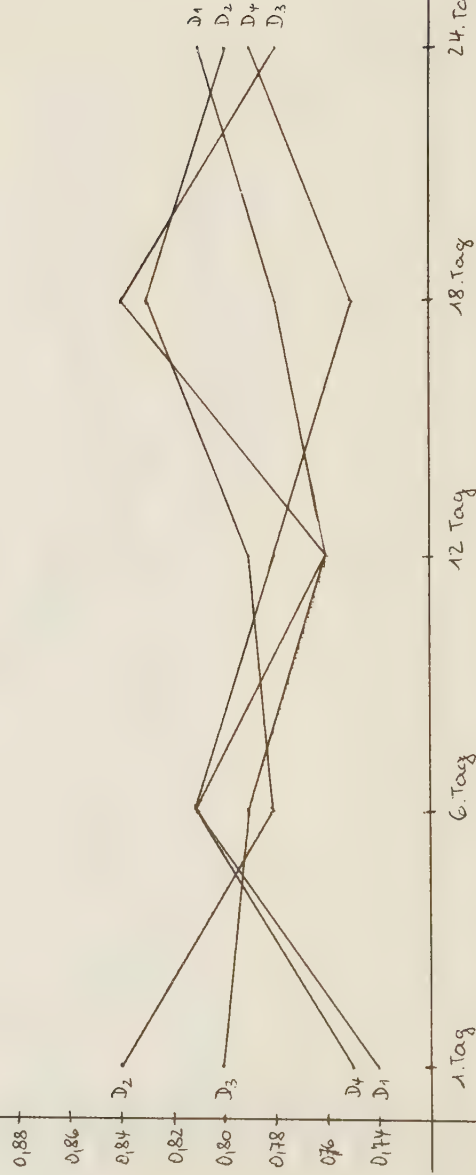
g% ^

MITTELWERTE β -GLOBULINE aller Diagnosegruppen im Frühjahr 1969

an 5 Untersuchungstagen

D₁ = ASTHMAD₂ = NEURODERMITISD₃ = ASTHMA + NEURODERMITISD₄ = CHRON. BRONCHITIS

ZEIT = Tage des Kuraufenthaltes



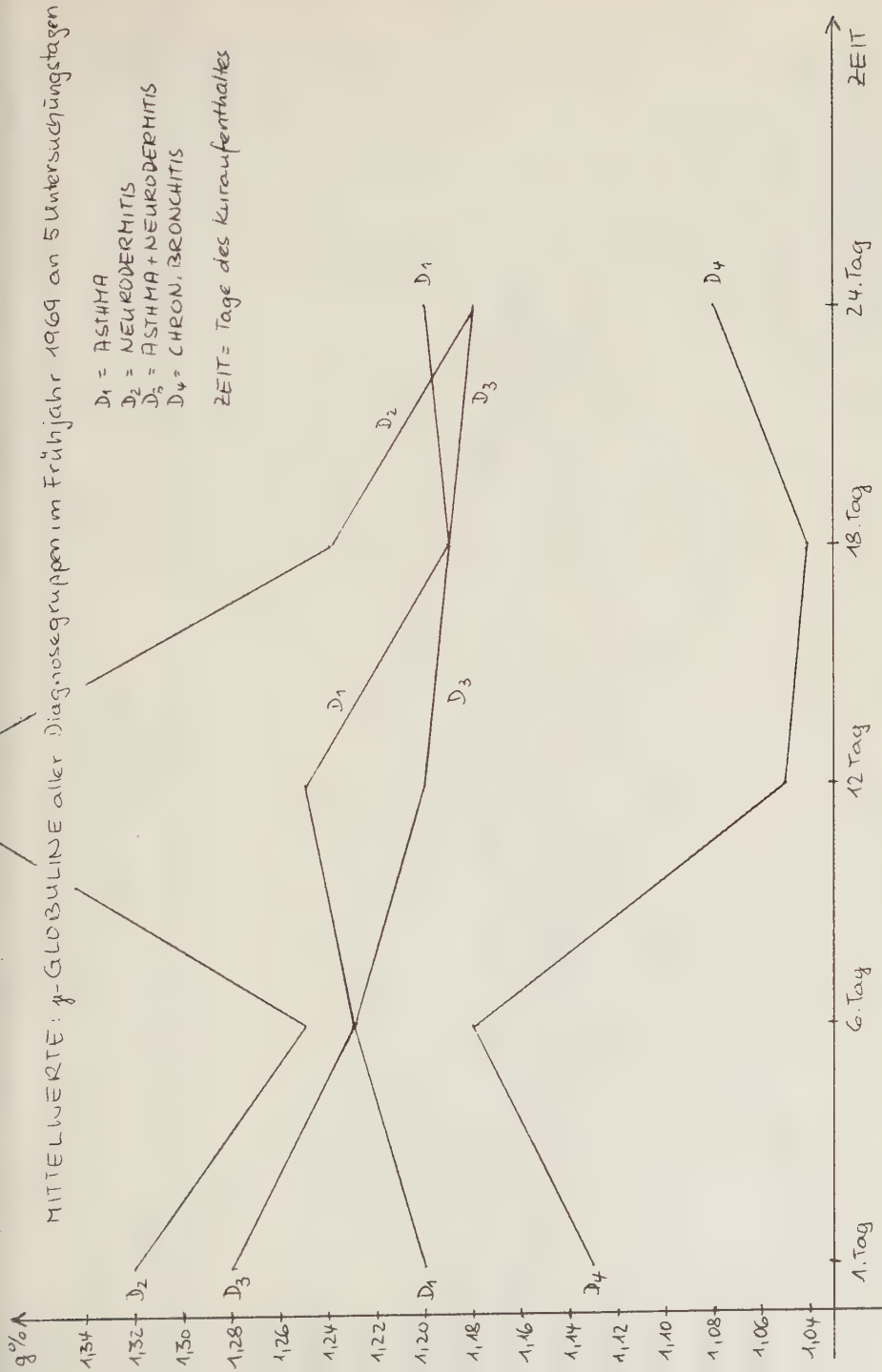


Abb. 13

MITTELWERTE: GESAMT-EIWEISS aller Diagnosegruppen im Herbst 1968

an 5 Untersuchungstagen

- D₁ = ASTHMA
- D₂ = NEURODERMITIS
- D₃ = ASTHMA + NEURODERMITIS
- D₄ = CHRON. BRONCHITIS

ZEIT = Tage des Kurtaufenthaltes

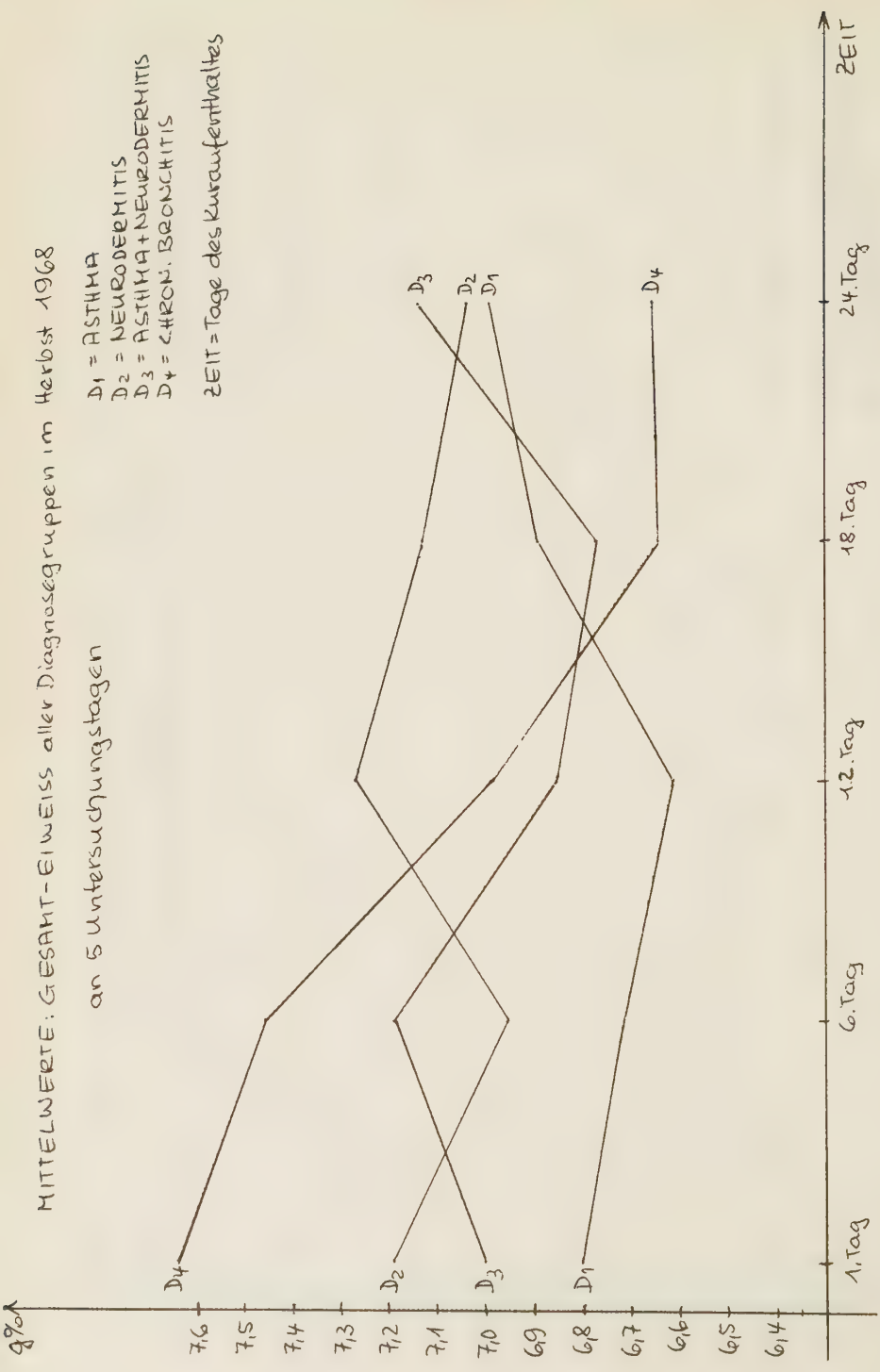


Abb. 14

MITTELWERTE: GESAMT-EIWEISS aller Diagnosegruppen im Frühjahr 1969 an 5 Untersuchungstagen

D₁ = ASTHMA

D₂ = NEURODERMITIS

D₃ = ASTHMA + NEURODERMITIS

D₄ = CHRON. BRONCHITIS

ZEIT = Tage des Kurverhaltens

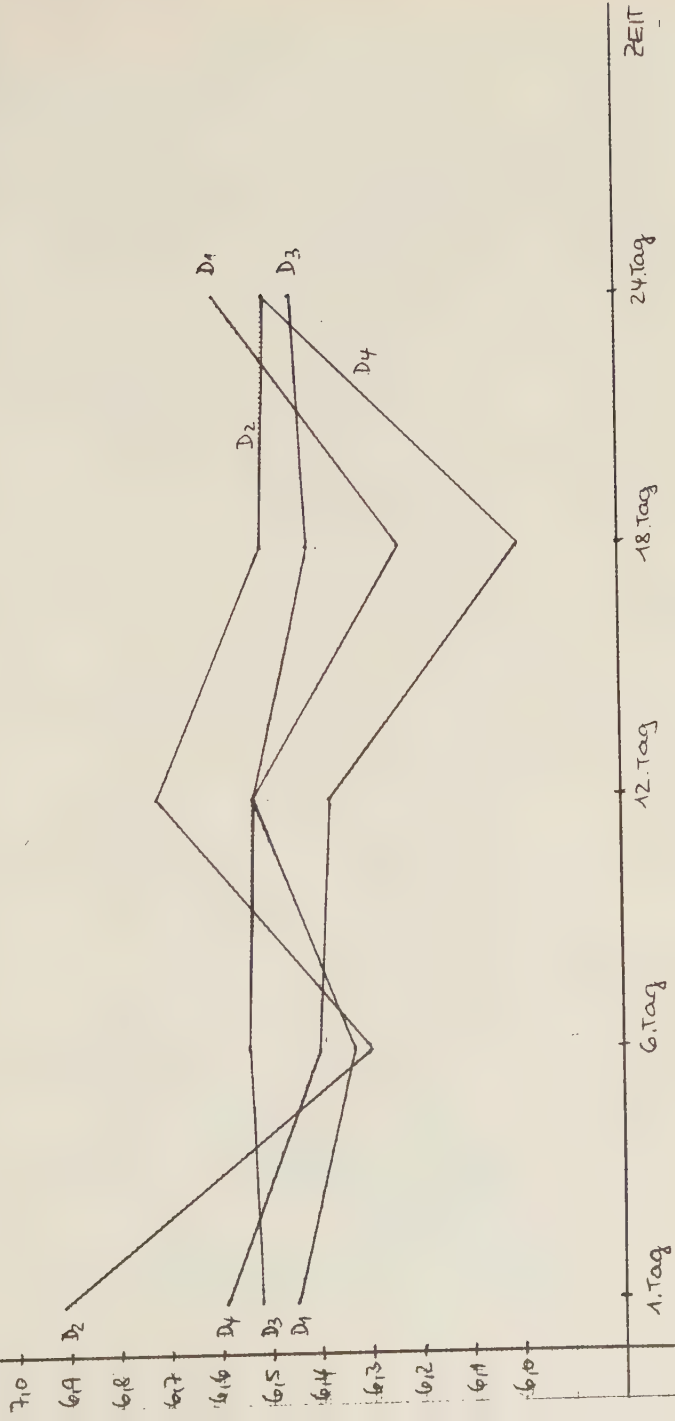


Abb. 15

- 1.) ABERHALDEN, R.: Die 17-Ketosteroid- und Corticoid-Ausscheidung
 ABERHALDEN, G.: bei Tuberkulosen
 Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 2:67-77 (1953)
- 2.) AMELUNG, W.: Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde
 EV. LIS, A. (Hrsg.) Stuttgart 1962; 497
- 3.) ASSMANN, D.: Kritische Betrachtung zur Beurteilung von Serum-
 -Elektropherogrammen
 Dtsch. Gesundh.-Wes. 16. 1200-? (Jahr)
- 4.) BENCKE, F.-W.: zitiert nach W. Gock 20
- 5.) BUCHNER, A.: Allgemeine Pathologie
 München 1966; 102-103;
 411-412; 52-55; 528-531.
- 6.) BÜCHNER, A.: Spezielle Pathologie
 München 1965; 102-133; 322
- 7.) DÜLP, R.: Ausscheidung der 3 17-Ketosteroide im Gebirge
 und an der See
 Med. Diss. Mainz 1966
- 8.) GÖSTERS, W.: Der Nahrungsbedarf und der Stoffwechsel
 von Kindern im Seeklima
 Med. Klin. 44 1440-1442 (1949)
- 9.) GÖSTERS, W.: Soziale Thalassotherapie
 Med. Mit. 40, 7 (1950)
- 10.) GÖSTERS, W.: Frühjahrs-, Herbst und Winterkuren an der See
 Ärztl. Mitt. (Köln) 39, 775-774, (1954)
11. GÖSTERS, W.: Kesselsheilkunde (Thalassotherapie), in:
 Deutscher Baderkalender
 Gütersloh 1954

- 12.) HAEßERLIN, C.: zitiert nach Goeters
- 13.) HAENTSCHE, R.: Das Serumprotein unter der Corticosteroid-Therapie
Hautarzt 12, 216-221 (1961)
- 14.) HARNACK, G.-A. von
(Hrsg.): Kinderheilkunde
Berlin 1968
- 15.) HARTUNG, K.: Praktikum der Schutzimpfung
Marburg: Deutsches Grünes Kreuz 1966; 40
- 16.) HENNING, N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik
München 1960
- 17.) HEYMER, A.
HOFFMANN, H.: Asthma bronchiale. Klinik, Pathogenese und Therapie
Münch. med. Wschr. 103, 2078-2079, 2144-2147, 2224-2228,
2271-2276
- 18.) KARLSON, P.: Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler
Stuttgart 1964; S. 54-55
- 19.) KLOTZ, W.: Ausscheidung der Elektrophorese
Ther. u. Gegenw. 10, 32-34 (1960)
- 20.) LEBNER, H.
GABL, J.
RABL, L.: Kortikosteroidausscheidung bei Asthma bronchiale
im Hochgebirge
Allergie u. Asthma 2, 79-82 (1957)
- 21.) LÜHR, K.: Objektivierung und Objektivierbarkeit des Kurerfolgs
Arch. phys. Ther. (Lfg.) 11, 3 (1959)
- 22.) MARKI, H. H.
WUHRMANN, F.: Abgrenzungen und Pathogenese der klinisch bedeutsamen Dysproteinämien
Schweiz. med. Wschr. 91, 167 (1961)

- 23.) MENGGER, W.: Beurteilung der Erfolgsaussichten heilklimatischer Kuren bei Kindern an der Nordsee
Heilbad und Kurort, 2, 26-31 (1961)
- 24.) MENGGER, W.: Physiologische Wirkungen des Nordseeklimas
Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 12 276-288 (1965)
- 25.) MENGGER, W.: Wirkungsweise der Thalassotherapie
Hippokrates 36, 418-425 (1965)
- 26.) MENGGER, W.: Klimaheilkunde
in H. Opitz und F. Schmid (Hrsg.): Handbuch der Kinderheilkunde 2. Bd. 2. Teil, Berlin 1966; S. 528-529
- 27.) MENGGER, W.: Klimatische Einflüsse bei Kinderkuren an der Nordsee
Gesundheitsfürsorge 18, 1-8 (1968)
- 28.) MIELKE U.: Health-resorts for a treatment of asthma and catarrhs in Germany
Bonn: Dtsch. Bäderverband e.V.
- 29.) MIELKE, W.: Blut und Blutkrankheiten
in Heilmeyer: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 2, Teil 1, Berlin 1968; S. 56-66
- 30.) NITSCH, K.: Balneotherapie und Klimakuren im Kindesalter
Bonn: Dtsch. Bäderverband e.V.
- 31.) PFANZAGL, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik II
Berlin 1968
- 32.) PFLEIFFER, W.: Therapie am Meer
Referat- und Sofort-Kongressdienst Bayer Nr. 21; Juni 68
- 33.) PFLEIDERER, H.: Thalassotherapie
Bonn: Dtsch. Bäderverband e.V.
- 34.) PÜRSCHEL, W.: Corticoid-Therapie und Nebenwirkungen beim konstitutionellen Ekzem mit / ohne Asthma bronchiale.
Klimatherapie an der Nordsee
Heilbad und Kurort 13, 205-206 (1961)

- 35.) REIN, H.;
SCHNEIDER, H.: Einführung in die Physiologie des Menschen
Berlin 1964; S.10-15, 55-57
- 36.) RUDDER, B.de: in Pädiatrie, Lehrbuch für Studierende und Ärzte
von H.Opitz und B.de Rudder Berlin 1957, S.260
- 37.) SCHULTZE, E.G.: Über die Wirkungsweise von Klimakuren an der
Iordsee
Ärztl.Mitt.(Köln) 42 393-395 (1957)
- 38.) SCHULTZE, E.G.: Die Behandlung des kindlichen Asthmas an der
Iorasee
Z.angew.Bader- und Klimahelk. 7 , 675 (1960)
- 39.) SCHULTZE, E.G.: Ekzem und Neurosen beim Kind
Ärztl.Prax. 12, 2295-2299 (1961)
- 40.) SPIESS, H.;
STEHLE, K.: Indikation und Anwendung von gamma-Globulin
Dtsch.med.Wschr. 24, 282-285 (1969)
- 41.) STURM, A.: Grundbegriffe der Inneren Medizin und Neurologie
Stuttgart 1968; S.13-16, 105-106
- 42.) TISELIUS, A.: zitiert nach Spiess
- 43.) WALDENSTRÖM, J.: Das klinische Bild bei Störungen der Gamma-
Globuline
Regensburg.Jb.ärzt.Fortbild. 2 1961
- 44.) WATZKA, M.: Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen
Anatomie des Menschen
Stuttgart 1964; S.93
- 45.) WESTPHAL, O.: In: Physiologische Chemie, B.Flaschenträger (Hrsg
Bd.2, Teil 2, Bandteil b; Berlin 1957
- 46.) WUHRMANN, F.;
MÄRKI, A.H.: Dysproteïnämien und Paraproteïnämien
Materia med.Nordmark 14 , S.227 (1962)
- 47.) WUHRMANN, F.;
WUNDERLY, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. 3.Aufl.
Basel 1957

- 48.) ZAUSEIL, I.: A. ammaglobulinämie als Ursache für Lungen-
erkrankungen
Z.Tuberk. 120, 194 (1963)
- 49.) ZIMMERMANN, W.: Hormonbestimmung bei Infektionskrankheiten
Zbl.Bakt., I. 158 , 3.6-16 (1952)
- 50.) ZIMMERMANN, W.: Infektionsresistenz in endokrinologischer Sicht
Die 17-Ketosteroidausscheidung als ihr Gradmesser
Zbl.Bakt., I. 167, 140-169 (1957)
- 51.) ZIMMERMANN, W.: Die Rolle der Steroidhormone im Infektionsablauf
BRÜHL, P. Z.Hyg. 149 194-205 (1963)

Die vorliegende Arbeit geht auf eine Anregung von Professor Dr.med.W. Menger zurück.

In statistischen Fragen wandte ich mich an Professor Dr. Dr. S. Koller, Direktor des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation und an Herrn Oberassistent Professor Dr. L. Horbach, welchem ich für die bereitwillige Unterstützung und Beratung ganz besonders danken möchte.



LEBENS LAUF:

Am 6. August 1944 wurde ich, EKKEHARD WEYMAR, als Sohn des Bundesbahn-Vermessungsingenieurs, Eberhard Weymar und seiner Frau Anneliese, geb. Diener, in Wiesbaden geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die Volksschule, anschließend das Leibniz-Gymnasium in Wiesbaden, wo ich 1964 die Reifeprüfung bestand.

Anschließend studierte ich Medizin an der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz, wo ich am 11. April 1967 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Nach sechs klinischen Semestern legte ich an der gleichen Universität am 2. Juli 1970 die ärztliche Prüfung ab.



